THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DANGERS

DES

Traitements actifs insuffisants

DE LA SYPHILIS

PAR

Jacques TOULOUSE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Président : MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUFFARD

PARIS

IMPRIMERIE OLLIER-HENRY

26, rue Monsieur-le-Prince (VI^e^ Ar^t^).

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER — ASSESSEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ.
Pactériologie	BESANÇON.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et Thérapeutique générales	N.
Pathologie médicale	VAQUEZ.
Pathologie chirurgicale	GOSSET.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD. WIDAL. GILBERT. CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. LEJARS.
Clinique ophtalmologique	HARTMANN.
Clinique des maladies des voies urinaires	DE LAPERSONNE.
Clinique d'accouchements	LEGUEU. BAR. COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique chirurgicale infantile	J. L. FAURE.
Clinique thérapeutique	BROCA.
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	A. ROBIN.
	SEBILEAU.

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE.
BRANCA.
CAMUS.
CASTAIGNE.
CHAMPY.
CHEVASSU.
DESMAREST.
GOUGEROT.
GRÉGOIRE.
GUENIOT.
GUILLAIN.
JEANNIN.
JOUSSET ANDRÉ.
LABBE HENRI.
LAIGNEL-LAVASTINE.
LANGLOIS.
LECENE.
LEMIERRE.
LENORMANT.
LEQUEUX.
LEREBOULLET.
LERI.
LŒPER.
MOCQUOT.
MULON.
NICLOUX.
NOBECOURT.
OKINCZYC.
OMBREDANNE.
RATHERY.
RETTERER.
RIBIERRE
RICHAUD.
ROUSSY.
ROUVIERE.
SCHWARTZ, A.
SICARD.
TANON.
TERRIEN.
TIFFENEAU.
VILLARET.
ZIMMERN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A MES FRÈRES ET SŒURS

VIVANTS ET DISPARUS

A LA TANTE AU GRAND CŒUR QUI NOUS A DÉVOUÉ SA VIE

A TOUS LES MIENS

Faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le professeur MARION
(Hôtel-Dieu, 1907)

Monsieur le professeur RECLUS
(in memoriam, Charité, 1908)

Monsieur le docteur REYNIER
(in memoriam) (Lariboisière, 1908)

Monsieur le docteur A. PETIT
Hôtel-Dieu, 1908-09)

Monsieur le professeur DELBET
(Necker, 1909–1910)

Monsieur le docteur LEGENDRE
(Lariboisière, 1909-10)

EXTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR DEMOULIN

(in memoriam, Charité, 1910-1911)

MONSIEUR LE DOCTEUR GUINON

(Bretonneau, 1913)

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAR

(Clinique Tarnier, 1914)

MONSIEUR LE DOCTEUR QUEYRAT

(Cochin, 1919-1920)

qui nous a fait un si bienveillant accueil dans son service au lendemain de la guerre et dont les encouragements nous ont été si précieux.

MONSIEUR LE DOCTEUR M, PINARD

MÉDECIN DES HÔPITAUX

qui nous a suggéré cette thèse.

MONSIEUR LE DOCTEUR BILLET

qui nous a toujours témoigné tant d'affectueux intérêt.

Hommage de profonde gratitude.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUFFARD

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Respectueux hommage

INTRODUCTION

A l'heure actuelle, le public croit volontiers et beaucoup de médecins avec lui, qu'il suffit, pour guérir la syphilis, de mettre en œuvre une des nombreuses médications si actives expérimentées depuis quelques années. Or, l'expérience tous les jours plus grande que l'on a de ces médications, prouve que quelle que soit leur activité spécifique, on ne saurait se dispenser de les employer suivant une méthode rigoureuse. C'est faute de tenir un compte suffisant de cette donnée primordiale que l'on assiste encore aujourd'hui si souvent à des récidives syphilitiques de toutes sortes après des traitements réputés cependant à juste titre comme très efficaces, par exemple des traitements arsenicaux associés ou non à des préparations mercurielles. Mais ces traitements ont été incomplets, irréguliers, pratiqués à doses faibles, commencés tardivement, non renouvelés à temps.

Dans ces conditions, non seulement il est impossible d'obtenir de bons résultats durables, mais les malades se trouvent exposés à des complications particulièrement

graves, au premier rang desquelles il faut placer les accidents nerveux, très variés, qu'à tort ou à raison l'on a désignés sous le nom de neuro-récidives.

Ayant eu depuis quelque temps l'occasion d'observer un certain nombre de récidives diverses, quelques-unes très sévères, il nous a paru intéressant, — sur le conseil de M. le Docteur Marcel Pinard, que nous remercions ici de son obligeante bienveillance, — de les rapporter dans notre thèse et de signaler à leur sujet les dangers qui résultent de traitements insuffisants et particulièrement des traitements actifs, mais insuffisamment actifs, de la syphilis.

CHAPITRE PREMIER

Aperçu des différents traitements actuels de la syphilis et de leurs résultats.

Il y a une douzaine d'années, la pratique unanime des médecins avait consacré un traitement unique de la syphilis : C'était le traitement mercuriel tel que l'avait réglé le professeur A. Fournier.

Il n'en va plus de même aujourd'hui. Sous la double influence d'agents thérapeutiques nouveaux très actifs et de moyens de diagnostic perfectionnés fournis par le laboratoire, les méthodes employées pour le traitement de la syphilis à son début, se sont multipliées. — On peut, à l'heure actuelle, distinguer trois groupes de médications :

1° L'ancienne médication mercurielle plus ou moins modifiée;

2° La médication arsenicale exclusive;

3° Enfin, l'association des deux médications précédentes dans une méthode mixte, susceptible de variations innombrables.

Que sont au juste ces différentes méthodes aux modalités diverses. Que valent-elles ?

I. Médication mercurielle. — L'ancien traitement mercuriel est trop connu pour qu'il y ait quelque intérêt à en rappeler les règles dans le détail. Il est d'ailleurs peu en faveur aujourd'hui. Disons seulement que l'administration des médicaments par ingestion est tombée à peu près complètement en désuétude pour faire place de plus en plus aux injections hypodermiques, intramusculaires et surtout intraveineuses.

Récemment on a tenté de rajeunir le traitement mercuriel et de le rendre plus actif en injectant de hautes doses croissantes de benzoate de mercure. M. le Dr Bory a préconisé sous le nom de traitement d'assaut la méthode suivante :

La cure d'une syphilis jeune comprend tout d'abord une série de 25 injections quotidiennes intraveineuses de 0,04 à 0,05 centigrammes de benzoate; puis un traitement d'entretien consiste à faire ultérieurement tous les 4 à 5 jours des injections intramusculaires à doses progressives de 0,03 à 0,07, 0,08 et même 0,10 centigr. de benzoate par série de 6 injections. En première année, on fera une série un mois sur deux, en deuxième année un mois sur trois, en quatrième année une série un mois sur quatre. Au dire de l'auteur, un pareil traitement serait généralement bien supporté, à la condition que les dents soient en parfait état. Signalons pourtant des indurations veineuses habituelles.

On a même été dans ces dernières années jusqu'à injecter dans les veines du calomel, mais il s'agit là d'audaces thérapeutiques qui n'ont guère eu de lendemain.

Que faut-il penser de la médication mercurielle de la syphilis ? — Les résultats de tout traitement spécifique doivent s'apprécier à un double point de vue : la guérison des lésions syphilitiques, la guérison de l'infection elle-même.

a) L'action cicatrisante des mercuriaux est certaine, mais elle est lente. Aussi l'ancien mode de traitement se montrait-il parfois inopérant dans le cas où la lésion d'un organe important tel que l'œil par exemple réclamait la guérison rapide des accidents. — Certaines lésions, d'autre part, se montraient particulièrement rebelles, telles que les syphilides ulcéreuses de la maligne précoce, les syphilides lichénoïdes, papuleuses palmaires et plantaires, etc...

Enfin, si dans la majorité des cas, le traitement régulièrement poursuivi suffisait à faire régresser la plupart des accidents cutanéo-muqueux, trop souvent il se heurtait à des accidents récidivant d'une façon désespérante, même après quatre et cinq années d'un traitement persévérant.

b) Il est difficile de dire dans quelle mesure le traitement mercuriel réalisait autrefois la guérison de la syphilis, c'est-à-dire la disparition définitive non seulement de tout accident clinique mais aussi de tout signe sérologique. Il est vraisemblable que pareille éventualité

s'est produite maintes fois, car un grand nombre de malades traités avec persévérance n'ont présenté aucun accident par la suite; mariés, ils ont eu de beaux enfants nés à terme et sains. Si le contrôle sérologique a manqué, de tels résultats cliniques équivalent à la guérison.

Mais à côté de ces cas heureux, que de fois la maladie traitée dans toutes les règles n'aboutissait-elle pas après 5, 10, 15 ans au tertiarisme viscéral et aux accidents nerveux ultimes du tabes et de la paralysie générale. En somme, on peut dire de l'ancien traitement mercuriel qu'il paraît exercer en général une action préventive à terme plus ou moins éloigné, bien plus souvent qu'une action véritablement stérilisante.

Quant au traitement mercuriel d'assaut par des injections intraveineuses, de sels solubles à hautes doses ou de calomel, c'est une méthode peu expérimentée et qui est loin d'être entrée dans la pratique. Nous voulons croire qu'elle ne fait pas courir aux malades de risques trop graves d'intoxication. Cette médication intensive aurait une action cicatrisante remarquable et serait capable de rendre négative la séro-réaction, mais de manière assez inconstante de l'aveu même de M. le Dr Bory.

« Avec les hautes doses mercurielles, écrit M. le » Dr M. Picard, nous avons obtenu de bons résultats » relatifs, mais on est souvent arrêté par l'intolérance » médicamenteuse. Quant à la méthode du calomel » intraveineux, elle ne nous séduit pas *a priori*, la seule » syphilis maligne que nous ayions observée au cours de

» ces derniers mois s'étant développée chez un homme, » qui avait reçu antérieurement six injections intra- » veineuses de calomel. »

II. Médication arsenicale. — C'est à la médication arsenicale que l'on fait de plus en plus appel aujourd'hui pour combattre la syphilis à ses débuts. Mais alors que les uns en font un usage exclusif, les autres l'associent de différentes manières et en proportions diverses à la médication mercurielle. Les résultats obtenus sont naturellement très variables.

Nous ne nous attarderons pas à passer en revue tous les composés arsenicaux qui ont pu être utilisés dans le traitement de la syphilis. A l'heure actuelle, l'on emploie à peu près uniquement les arsenicaux dérivés du groupement arsénobenzol.

Le premier en date est le 606, ou Salvarsan d'Ehrlich (1910) auquel correspond l'arsénobenzol français. Puis viennent, par ordre d'apparition, le 914 ou néosalvarsan d'Ehrlich qui a son équivalent dans le novarsénobenzol, et enfin deux composés plus récents, le galyl de Mouneyrat (1913), et le luargol de Danysz (1914). De ces quatre principaux composés expérimentés au cours de ces dix dernières années c'est encore aux deux premiers qu'on a le plus communément recours, et notamment au 606 ou arsénobenzol, dans le traitement de la syphilis par la médication arsenicale exclusive.

Arsénobenzol. — Le mode d'administration est l'injection intraveineuse. Elle est, en général, admirable-

ment tolérée, si l'on prend soin de préparer rigoureusement les solutions de 606 suivant la technique si bien réglée par notre maître M. le Dr Queyrat dans son service de l'hôpital Cochin, et qu'il a exposée en détail le 8 mai 1919 dans une très belle communication à la Société de dermatologie.

Deux points doivent particulièrement retenir l'attention du médecin : *a*) la distillation de l'eau qui sert de solvant et de véhicule à l'arsénobenzol. Cette distillation doit être faite non dans un alambic métallique quelconque, mais dans un appareil en verre, par exemple le tube de Vigreux; *b*, l'alcalinisation de la solution très mal indiquée dans les prospectus des fabricants d'arsénobenzol et qu'il est très facile d'obtenir avec précision en suivant le procédé recommandé par M. le Dr Queyrat (*loco citato*).

Novarsénobenzol. — Le novarsénobenzol ou 914 est un sel neutre dont la solution n'a pas besoin, par conséquent comme celle du 606, d'être alcalinisée pour être injectée dans les veines.

Extrêmement soluble dans l'eau, on peut l'injecter sous un volume très réduit, un à deux centimètres cubes (Ravaut). Ce sont là des avantages matériels qui rendent particulièrement commode l'emploi du novarsénobenzol et qui ont contribué dans la plus grande mesure à assurer son succès auprès du public médical, indépendamment de sa valeur thérapeutique propre.

La teneur en arsenic du novarsénobenzol actuel est d'environ 21 à 27 %, alors que celle du 606 est d'envi-

ron 31 à 34 %. La dose du néosalvarsan sera donc supérieure du tiers à celle correspondante du salvarsan.

Le galyl et le luargol se manipulent d'une façon analogue au novarsénobenzol, mais les doses en sont moindres.

Curés arsénicales. — Tous ces composés arsenicaux s'emploient par série d'injections régulièrement espacées, généralement à doses croissantes, en commençant par une faible quantité de médicament pour aboutir au bout de 8, 10, 12 injections, chiffre variable suivant les auteurs, à une certaine dose maxima qui est de 0,50 à 0,60 centigrammes pour le 606 et de 0,90-1,05 ou 1 gr. 20 pour le 914.

Sous l'influence de ces injections, les malades sont rapidement « blanchis », leur séro-réaction devient souvent négative, et il peut arriver qu'elle le demeure dans des circonstances exceptionnellement heureuses. C'est pour prévenir la réapparition des récidives et des signes sérologiques que la plupart des auteurs font systématiquement, au moins une deuxième cure arsenicale, 6 semaines ou 2 mois après la première. Il s'en faut d'ailleurs que ce soit toujours suffisant.

III. Méthode mixte arsenico-mercurielle. — La méthode mixte associe la médication mercurielle à la médication arsenicale successivement ou simultanément. Dans la première manière, l'arsenic est employé seul pour la première cure de cicatrisation rapide des accidents contagieux. Puis, après quelques semaines de

repos, le mercure prend sa place dans la continuation prolongée du traitement. Des accidents viennent-ils à se reproduire, c'est de nouveau à la médication arsenicale qu'on fait appel pour les réduire. Certains auteurs font toujours précéder le traitement arsenical d'une cure mercurielle pour préparer le malade à recevoir sans aucune réaction les injections arsenicales.

La deuxième modalité d'association de l'arsenic et du mercure est l'usage de cures mixtes, simultanées ou conjuguées (Favre et Longin), dans le but de réaliser une thérapeutique plus active, s'il est possible, — dans un temps donné. Ordinairement, des injections mercurielles intra-musculaires de bi-iodure ou intraveineuses de cyanure de mercure sont pratiquées dans l'intervalle des injections arsenicales, en nombre variable 10, 20, 40 et plus suivant les auteurs. Ces cures mixtes simultanées se sont particulièrement développées pendant la guerre, où elles étaient appliquées dans la plupart des centres vénéréologiques, — à la recommandation même du sous-secrétariat d'Etat du Service de Santé, — pour « blanchir » les malades.

Voici condensé en quelques lignes le traitement officiellement préconisé dans une brochure parue en 1916 : *Notions sur quelques maladies contagieuses.*

Faire 8 injections de novarsénobenzol à 6 jours d'intervalle et à doses croissantes de 0,30 chez les syphilitiques primaires (0,15 chez les secondaires), jusqu'à 0,90, dose maxima, en augmentant chaque fois de 0,15 si l'injection précédente a été bien tolérée. Faire, en outre,

tous les jours une friction mercurielle, ou bien, (sauf le jour de l'injection arsenicale), une injection de sel mercuriel soluble.

La cure complète durait exactement 7 semaines; après quoi l'homme était rendu à son corps et soumis régulièrement chaque mois à un traitement mercuriel consistant en ingestion de pilules de protoïodure pendant 15 jours. C'était, comme on le voit, un programme tout militaire, inspiré par les circonstances et le souci un peu théorique de réaliser le traitement le plus intensif possible.

Ce traitement mixte, avec quelques variantes dans les doses en plus ou en moins, a survécu à la guerre et continue à être très en faveur. Actuellement, après une première cure, la conduite des auteurs diffère. Certains n'ont plus recours qu'au seul mercure, sauf en cas d'accidents cliniques déclarés; d'autres, comme le Dr Hudelo, refont une deuxième cure mixte si le Wassermann est resté ou devenu positif au bout de deux mois. Si la ponction lombaire pratiquée en fin de cure première révèle un liquide anormal, Hudelo réduit à trois semaines seulement la période de repos et reprend une cure mixte prolongée, comportant une douzaine d'injections arsenicales.

Nous sommes entrés dans quelques détails au sujet de cette méthode mixte pour fixer les idées. Mais les combinaisons médicamenteuses qu'on peut faire sont multiples, chaque auteur insistant davantage sur l'arsenic ou sur le mercure selon le degré de confiance qu'il

accorde à l'un ou à l'autre de ces corps, selon la crainte plus ou moins justifiée d'accidents toxiques ou l'existence de contre-indications relatives chez certains malades.

C'est ainsi qu'ont été employés les différents composés arsenicaux, l'arsénobenzol, le galyl, le luargol, mais surtout le novarsénobenzol conjugués avec le biiodure le cyanure, l'huile grise, l'onguent napolitain, etc.

IV. Résultats des traitements arsenicaux. — La médication arsenicale marque sans conteste un grand et décisif progrès sur la médication mercurielle.

1° L'action cicatrisante des arsenicaux et très remarquable, et les différentes méthodes indiquées ci-dessus donnent des résultats sensiblement identiques. Il paraît donc assez inutile de « corser » la médication arsenicale de la médication mercurielle pour « blanchir » les malades de leurs accidents.

Quoi qu'il en soit, l'efficacité des traitements arsenicaux se manifeste à l'égard d'accidents particulièrement rebelles au seul mercure, telles que les syphilides papuleuses, lichénoïdes, les syphilides ulcéreuses de la maligne précoce.

Leur rapidité d'action est éminemment précieuse dans tous les cas où pour des raisons diverses il faut agir vite : grossesse avancée, iritis, iridochoroïdite, gommes de l'iris, kératite interstitielle, névrite optique au début, lésions gommeuses et ulcéreuses qui, par leur siège même, sont mutilantes : fente des os du nez, gommes du voile du palais.

Sans parler de l'action eutrophique si remarquable des arsenicaux chez les sujets anémiés et amaigris.

2° Au point de vue de leur action stérilisante, les composés arsenicaux, il faut le reconnaître, sont beaucoup plus discutés, et la multiplicité des traitements en usage, en témoigne assez.

Cependant il paraît hors de doute que les arsenicaux sont des agents curateurs jusqu'alors inégalés. « Sans les donner comme stérilisateurs certains de la syphilis, il est incontestable, écrit le Dr Milian qu'avant le 606, la réinfection syphilitique était une rareté, et son existence était même mise en doute par les maîtres de la syphiligraphie, — Fournier en particulier. Depuis l'arsénobenzol, le nombre de cas avérés et publiés de réinfection syphilitique est devenu considérable. »

Le professeur Jeanselme écrit de même :

« Je crois être en mesure d'affirmer en m'appuyant sur l'examen clinique, sur l'analyse sérologique et sur des cas indiscutables de réinfection que la syphilis encore au stade primaire, peut être arrêtée dans son cours, par un traitement arsenical intensif. »

D'une statistique de M. le Dr Queyrat, portant sur 78 syphilitiques primaires et 123 secondaires, traités par une seule série d'injections d'arsénobenzol, il ressort que 10 % des malades en chiffre ronds deviennent et restent négatifs à la séro-réaction sanguine. C'est relativement peu, mais il s'agit là de résultats obtenus à l'aide d'une seule cure arsenicale, cure de temps de guerre qui a duré deux mois. Il y a plus et mieux à faire, certes ! comme l'enseigne M. Queyrat.

3° *Remarques sur quelques conditions d'efficacité de la médication arsenicale. — a) Choix du composé arsenical.* — Une question se pose : tous les composés arsenicaux employésont-ils la même valeur contre l'infection tréponémique ? Pour ce qui est des deux principaux, l'arséno et le novarsénobenzol expérimentés de manière comparable, à l'exclusion de tout autre médicament, l'opinion quasi unanime est que l'arsénobenzol reste le curateur le plus rapide et le plus durable.

M. le Dr Queyrat enregistre un mois après le traitement par le 914, un pourcentage de négativité inférieur à celui des malades traités par une dose équivalente d'arsénobenzol : 25 °/₀ de moins à la période primaire, 28 °/₀ de moins à la période secondaire. « D'autre part, écrit M. Queyrat, la négativité, quand elle existait, n'était pas durable. Enfin les résultats cliniques étaient mauvais; trois, quatre mois après la fin du traitement, je voyais revenir les malades avec des syphilides chancriformes, des accidents secondaires multiples. »

Les résultats peuvent être plus défectueux encore, nous le verrons, quand on ne procède pas d'une façon méthodique et intensive. Tous les arsenicaux d'ailleurs quels qu'ils soient, agissent d'autant mieux que le traitement est plus précoce, plus régulier, plus intensif.

b) Précocité du traitement. — Il est hors de doute par exemple qu'un traitement a d'autant plus de chances de stériliser la syphilis, d'être abortif, qu'il est institué plus précocement. Des chiffres que nous relevons encore dans la statistique de M. Queyrat sont très démonstra-

tifs à cet égard. Pour une même cure unique à l'arséno-benzol, M. Queyrat observe 17,9 °/₀ de séro-réactions négatives au bout d'un an et plus chez les syphilitiques primaires, et seulement 6,5 °/₀ chez les secondaires.

c) Intensité du traitement. — Mais la dose du médicament injecté, l'intervalle des injections, la durée du traitement sont également autant de facteurs primordiaux dont l'importance ne saurait être exagérée dans l'appréciation des résultats obtenus et qui seuls permettent de définir l'intensité d'un traitement.

d) Remarque au sujet de la médication mixte. — La méthode mixte ne dispense pas d'employer la médication arsenicale d'une manière intensive. La guérison de la syphilis ne peut être obtenue qu'à ce prix. Il faut donc éviter deux écueils, ne pas faire des doses arsenicales trop faibles et ne pas exposer l'organisme, le rein et le foie notamment, à une intolérance médicamenteuse du fait d'une double et forte attaque simultanée.

En résumé, nous possédons depuis longtemps avec le mercure un médicament spécifique de la syphilis. Mais ce médicament si précieux est d'une toxicité très élevée par rapport à son activité thérapeutique. L'on ne peut employer en un court laps de temps la dose nécessaire à une guérison complète. Il faut conduire le traitement par de très nombreuses et longues étapes et chercher à obtenir ainsi un résultat définitif. Quoi qu'on fasse on ne peut, dans bien des cas, mettre les malades à l'abri des simples accidents contagieux.

Ce que les traitements mercuriels ne peuvent nous donner, nous pouvons à l'heure actuelle le demander aux traitements arsenicaux. Il en est qui sont capables non seulement de cicatriser les accidents, mais de stériliser définitivement l'infection. Ce sont, avant tout, les traitements arsenicaux exclusifs, précoces, intensifs, répétés.

En opposition avec ces résultats excellents il faut, par contre, mettre en relief toute une série d'insuccès qui compromettent plus ou moins gravement l'avenir des malades et qui sont de nature à discréditer injustement les nouvelles médications.

Parfois, les lésions apparentes de la syphilis ont rapidement disparu, mais la séro-réaction demeure positive. Le malade est exposé à voir réapparaître tôt ou tard ses accidents contagieux. Souvent les nouvelles lésions évolutives prennent une intensité considérable, se localisent d'une manière redoutable, tenace, notamment au système nerveux, comme si le premier traitement actif n'avait réussi, sous le masque trompeur d'une accalmie momentanée, qu'à donner finalement un coup de fouet à la maladie.

On ne saurait faire un grief de ces insuccès ou de ces aggravations aux médications arsenicales.

C'est l'insuffisance de leur application qui, seule, doit en être tenue pour responsable.

CHAPITRE II

Traitements arsenicaux insuffisants.

Nous avons vu que tous les traitements actuels cicatrisent les lésions syphilitiques avec une remarquable rapidité. C'est là un fait qui contraste assez singulièrement avec la fréquence et parfois la précocité, la gravité, l'allure de certaines récidives consécutives à ces traitements.

En même temps qu'on injecte aux malades des médicaments de plus en plus actifs, agissant de plus en plus vite, ne modifie-t-on pas leurs humeurs, ne désorganise-t-on pas les processus naturels de l'immunisation ? Simple hypothèse d'après laquelle il faudrait, en bonne logique, démander tout ou rien aux traitements actifs de la syphilis.

Mais l'observation des faits bien mieux que le raisonnement vient nous mettre en garde, en matière de thérapeutique arsenicale, contre les demi-mesures, les trai-

tements irréguliers, écourtés, à doses insuffisantes, qui ne poursuivraient pas jusqu'au bout la destruction de tous les spirochètes de l'organisme infecté.

1° Détermination de la dose utile minima d'arsénobenzol. — Dose normale. — Dans une série d'expériences sur des lapins, auxquels ils avaient inoculé la syphilis, Ehrlich et Hata avaient essayé de déterminer la dose minima d'arsénobenzol intraveineux susceptibles de détruire les spirochètes au niveau du chancre d'inoculation.

Chez deux animaux traités avec des doses de 0 gr. 025 par kilo, les spirochètes disparurent dès le lendemain du traitement. Avec les doses de 0 gr. 01 à 0 gr. 005 on trouvait encore quelques rares spirochètes au bout de 2 jours; avec des doses moindres 0,004 à 0,002, les auteurs avaient obtenu dans un cas une diminution du nombre des spirochètes, jamais leur disparition complète, et le chancre ne guérissait pas. Chez l'un des animaux, les spirochètes diminuèrent de nombre pour redevenir plus abondants.

Les auteurs étaient donc arrivés à cette conclusion qu'avec une seule injection, « si la dose est suffisante, « on peut obtenir » la destruction absolue et immédiate des spirochètes et la guérison complète du chancre en 2 ou 3 semaines. » — N'ayant observé aucune récidive après la cicatrisation de l'accident initial, ils estimaient que la dose minima « stérilisante » varie de 0 gr. 025 à 0,01 par kilog.

Il était sans doute excessif de parler de stérilisation de la syphilis parce que la cicatrisation du chancre n'était suivie d'aucune récidive apparente chez les lapins inoculés. Et puis, qu'est au juste la syphilis du lapin ? Et pouvait-on légitimement conclure de l'animal à l'homme?

En tout état de cause, il fallait retenir comme une suggestion intéressante cette dose de 0,01 centigr. d'arsénobenzol par kilo, — dose normale, — qui correspond à peu près à 0 gr. 60 pour un adulte de taille moyenne.

2° Insuffisance d'une dose unique normale d'arsenobenzol. — L'expérimentation à l'homme ne devait pas longtemps autoriser l'espoir de guérir la syphilis au moyen de cette dose « normale ». Injectée en une seule fois, la quantité de 0 gr. 60 d'arsénobenzol a bien donné d'abord les mêmes résultats que chez le lapin. — Les spirochètes disparaissaient très rapidement des lésions syphilitiques, — chancre ou plaques muqueuses, — qui se cicatrisaient activement. — Mais promptement aussi réapparaissaient de nouveaux accidents, récidives chancriformes *in situ*, roséoles simplement retardées, récidives muqueuses, toutes lésions plus développées souvent et plus intenses que les premières. — Les exemples sont dans toutes les mémoires et ont marqué la grande déconvenue de la *thérapia stérilisans magna*.

3° Insuffisance des petites doses arsenicales répétées. — Peut-être une dose beaucoup plus forte

eût-elle eu raison pourtant de l'infection tréponémique. Malheureusement si l'équivalent toxique de l'arsénobenzol est assez élevé (0,10 centigrammes par la voie intraveineuse), il fallait aussi compter avec certaines susceptibilités individuelles chez l'homme et renoncer à augmenter la quantité de médicament injecté en une fois. — Répéter plusieurs fois, l'injection paraissait préférable. Certains accidents, mal expliqués, observés avec la dose de 0 gr. 60, incitèrent à la diminuer, et la pratique s'établit de recourir à des injections moindres mais plus nombreuses.

Que vaut cette méthode ? — On peut poser en principe qu'elle est d'autant moins efficace que les doses injectées sont plus faibles. La plupart des syphiligraphes, l'ont implicitement reconnu en adoptant la méthode des doses progressivement croissantes.

Dès le 2 février 1911, Milian admet les principes directeurs suivants : Donner de fortes doses, les administrer dans le plus court espace de temps possible, et il préconise 4 injections, soit une dose totale de 1 gr. 70 à 2 gr. 10 d'arsénobenzol en 19 jours.

Leredde conseille dès la troisième injection d'atteindre par injection la dose normale de 0,01 par kilog et de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la séroréaction soit devenue négative.

Après une année d'expérimentation clinique, MM. Bayet, Dujardin et Desnœux, concluaient le 6 juillet 1911 à l'insuffisance des méthodes qui n'emploient pas l'arsénobenzol intraveineux à fortes doses et rapidement répétées.

Après 9 ans de pratique intensive et d'observation suivie, l'opinion de M. Queyrat n'a pas varié.

A la séance du 4 janvier 1912 de la Société de dermatologie, exposant le résultat d'un an de pratique de l'arsénobenzol et comparant l'action des doses croissantes de 0,30, 0,40 et 0,50 et celle des doses de 0,60 répétées : « Je regrette, disait-il, de ne pouvoir faire toujours 0,60 qui semble être la vraie dose thérapeutique. »

Et à la séance du 8 mai 1919, il déclarait : « Lorsque pour des raisons particulières (intolérance du malade, impressionnabilité trop grande du foie), on ne peut administrer le traitement que par petites fractions de 0 gr. 20 d'arsénobenzol, par exemple, on n'arrive pas à négativer le malade; on peut lui donner 2, 3 séries d'arsénobenzol : il restera positif. Les doses massives de 0,60 que nous donnions au début en faisant absorber 1 gr. 80 en 3 semaines étaient extrêmement efficaces. »

L'insuffisance des faibles doses est établie par une multitude d'observations. Parmi celles que nous avons réunies plus loin, il n'en est pas de plus typiques que l'observation 18 résumée d'après Milian.

Aussi M. le Dr Ravaut ne nous paraît-il pas dans la vérité lorsqu'il préconise, pour éviter des réactions méningées tardives chez les secondaires, un traitement arsenical faible associé à des injections mercurielles. Non seulement cette conduite expose à des récidives cutanées et muqueuses, mais aussi aux accidents nerveux qu'elle se propose justement d'éviter. Nous en verrons plus loin maints exemples.

M. le Dr Sicard a récemment proposé de traiter les syphilis nerveuses chroniques par de petites doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 15 de novarsénobenzol ou de galyl injectées quotidiennement 50 ou 60 jours de suite. Mais cette méthode expose à des accidents d'intoxication chronique et si elle trouve des indications spéciales chez des tabétiques et des paralytiques généraux, elle ne saurait, ainsi que le remarque Milian, arriver à une imprégnation générale de l'organisme aussi élevée qu'une seule dose forte, et c'est ce qui importe le plus dans une syphilis jeune, chez un malade supposé sans tare où l'on est en droit de rechercher la guérison complète de la syphilis.

MM. Marcel Labbé et A. Gendron, dès 1916, ont essayé cette méthode des injections intraveineuses quotidiennes de novarsénobenzol ou de galyl à faible dose (0,10 à 0,15) chez des malades qui ne leur semblaient pas devoir supporter en une seule fois de doses plus élevées, ils se sont prudemment limités, il est vrai, à un petit nombre d'injections. Dans les six cas de syphilis secondaire ainsi traités, ils remarquent que si les injections ne sont suivies d'aucune réaction générale et que si les accidents spécifiques disparaissent rapidement, la réaction de Wassermann ne fut en aucun cas modifiée. Cette constatation donne à penser que la stérilisation de l'organisme a moins de chances d'être obtenue par ce procédé que par la méthode des doses croissantes espacées.

4° Insuffisance des traitements arsenicaux irréguliers. — Ce n'est pas assez que les injections soient faites à bonnes doses, il faut encore que ces doses soient administrées d'une manière régulière et assez rapprochée, de telle sorte que l'infection mal éteinte n'ait pas le temps de se manifester par de nouveaux accidents évolutifs dans l'intervalle trop prolongé de deux injections. C'est ce qui arrive dans plusieurs des observations que nous rapportons plus loin (Obs. II-XI).

Parfois l'infection a été plus profondément réduite, l'intervalle des injections est trop grand, mais pas assez pour qu'une récidive ait le temps de se déclarer. C'est seulement lorsque le traitement est terminé qu'on assiste à l'éclosion de nouveaux accidents syphilitiques. Tôt ou tard elle se produit.

5° Cure arsenicale intensive. — D'après ce qui précède, la cure arsenicale doit donc être intensive et se régler ainsi :

a) Tâter la sensibilité du malade en commençant par une dose faible, continuer par des doses rapidement croissantes jusqu'à la dose maxima, cette dernière devant être autant que possible répétée.

b) Pour que l'organisme infecté reste pendant toute la cure sous l'influence constante du médicament, il importe que l'intervalle des doses ne dépasse pas la durée nécessaire à l'élimination du médicament injecté. Une semaine en moyenne. Il faudra donc pratiquer une injection tous les sept jours, sauf les deux ou trois

premières qui, étant plus faibles, devront être plus rapprochées.

Ces règles conduisent à la pratique suivante :

Avec l'arsénobenzol. On fait d'abord trois injections de 0,10, 0,20, 0,30 centigrammes de trois en trois jours ; puis de semaine en semaine : 0,40, 0,50, 0,50, 0,60, 0,60 soit pour une durée de six semaines 8 injections et une dose totale de 3 gr. 20. S'il s'agit d'une femme, la dose maxima pourra être abaissée à 0 gr. 50.

Avec le novarsénobenzol, les doses sont plus importantes :

Pratiquement il faut arriver à atteindre ou à dépasser 1 gr. 05 pour une injection. Bien des auteurs injectent 1 gr. 20 et répètent cette dose plusieurs fois (Leredde).

Avec les autres produits arsenicaux, il faudrait injecter des doses équivalentes eu égard à leur teneur en arsenic. En fait, le galyl et le luargol ne sont pas employés à des dosés supérieures à 0 gr. 25, qu'on répète jusqu'à la dose totale de 2 gr. environ.

Il ne semble pas que ces corps présentent de grands avantages sur leurs devanciers. Et, de tous, c'est encore le vieil arsénobenzol qui est le moins toxique et relativement le plus maniable grâce à sa grande dilution.

Pour ce qui est des traitements mixtes simultanés, nous ne saurions recommander d'observer dans leur intégralité les doses indiquées ci-dessus de peur de violenter par une double attaque médicamenteuse l'organisme infecté autant que les spirochètes eux-mêmes. On se trouve donc exposé à faire des doses arsenicales insuf-

fisantes. Et c'est pourquoi toutes nos préférences vont au traitement arsenical exclusif.

6° Insuffisance habituelle d'une seule cure arsenicale, même intensive. Nécessité de faire des cures rapprochées. — Conduite comme nous venons de l'indiquer la cure arsenicale doit être considérée comme le traitement de choix pour l'attaque de la syphilis. Une seule est-elle suffisante? Il est possible ! — Mais dans un petit nombre de cas seulement, et surtout quand on est intervenu très précocement ! — En pratique, il faut admettre qu'un certain nombre de spirochètes échappent au traitement. Et l'observation clinique est d'accord avec le contrôle de laboratoire pour nous montrer qu'une seule cure ne réussit à donner le plus souvent que des résultats transitoires surtout chez les secondaires. Au bout d'un temps plus ou moins long, la séro-réaction redevient positive, et même apparaissent des accidents cliniques caractérisés. Il faut donc de toute nécessité qu'une nouvelle cure intervienne avant l'éclosion de récidives.

a) Une première méthode rationnelle consisterait à faire une cure unique très prolongée ! — Mais combien de temps la poursuivre en dehors de toute indication sérologique, lorsque le traitement est institué très précocement par exemple ou que la séro-réaction devient rapidement négative dès la 5e ou 6e injection ? Et si, au contraire, les signes humoraux tardent à disparaître ; comment prétendre diriger un traitement à coups de

ponction lombaire et n'est-il pas sans inconvénient de prolonger indéfiniment une cure arsenicale intensive ?

b) Il est bien préférable de recourir à des cures successives pour agir sur les spirochètes non détruits par une cure précédente, et qui ont pu dans l'intervalle de repos recommencer à pulluler. Nous croyons, pour avoir observé des récidives précoces (Obs. XXVI-XXVIII) qu'il ne faut pas espacer les cures de plus d'un mois au maximum. On les répétera jusqu'à ce que tous les signes humoraux aient disparu. M. le Dr M. Pinard en fait au moins trois consécutives à 3 semaines d'intervalle, et nous dit n'avoir jamais observé de récidive d'aucune sorte chez ses syphilitiques primaires ou secondaires ainsi traités dès le début.

Certains auteurs terminent le traitement arsenical, par une ou deux séries de six piqûres d'huile grise faites ultérieurement, à titre de garantie supplémentaire, pour le cas où quelques foyers de parasites arsénorésistants auraient pu échapper à la médication arsenicale. On voit combien cette pratique diffère du traitement mixte simultané.

Telles sont les étapes que devra franchir la médication arsenicale pour ne pas être insuffisante. Certe, il n'est pas de traitement univoque de la syphilis ! Tel malade suivant le degré ou la qualité de l'infection — (atteinte de tel ou tel organe, variétés diverses de spirochètes) — suivant ses réactions humorales propres, ses antécédents héréditaires ou personnels, l'état d'usure de ses différents organes, pourra se montrer totalement

différent de tel autre vis-à-vis du traitement institué. Les résultats favorables seront très rapides et définitifs dans certains cas; ils tarderont à se produire d'autres fois et demanderont à être toujours consolidés ; mais en tout cas le traitement arsenical ne devra jamais s'écarter des principes rappelés ci-dessus : intensif, répété, il fait merveille; insuffisant, il n'empêche pas l'évolution de la syphilis et souvent il l'aggrave.

CHAPITRE III

Observations de récidives consécutives à des traitements actifs insuffisants.

Tous les traitements insuffisants mercuriels et arsenicaux donnent lieu à des récidives, mais les traitements sont insuffisants de diverses manières et tous ne paraissent pas exercer la même influence sur l'évolution de la syphilis.

A cet égard, il semble bien qu'avec le degré croissant d'activité des composés nouvellement introduits en thérapeutique, de même qu'avec l'intensité plus grande donnée aux méthodes de traitement, qu'il s'agisse de la médication arsenicale ou mercurielle, l'insuffisance des traitements comporte des risques nouveaux inconnus autrefois !

On en jugera d'après les observations suivantes où, à côté de récidives cutanées et muqueuses banales suc-

cédant à de faibles traitements arsenicaux et qui étaient déjà naguère le lot de tant de traitements mercuriels, on trouvera des récidives beaucoup plus graves, par leurs localisations, leur ténacité, le vieillissement de l'infection dont elles témoignent et qui sont consécutives à des traitements intensifs, généralement arsenicaux. Il y a là un écueil des médications les plus actives de la syphilis sur lequel il faut insister.

Nous nous appliquerons surtout à mettre en évidence les doses et les dates des injections pratiquées.

Obs. 1 (*Due à l'extrême obligeance de M. le docteur Queyrat*). — *Syphilides secondo tertiaires quatre mois après un traitement mixte.* — Gu..., Henri, 24 ans, domestique, contracte un chancre syphilitique dans les premiers jours d'octobre 1919. Il est traité en ville et reçoit 6 injections intraveineuses de galyl (doses ?) — à raison de 2 par semaine et simultanément une douzaine d'injections de benzoate de mercure de 0,02 centigr. Le chancre se cicatrise rapidement. Pas d'accidents muqueux. Le traitement se termine fin décembre. Le malade épouse, en janvier 1920, une jeune fille de 22 ans avec laquelle il a des rapports quotidiens jusqu'à l'apparition *en mars* 1920 d'un accident ulcéreux de l'amygdale pour lequel il va consulter un autre médecin qui pratique une nouvelle série de 12 injections de benzoate de Hg de 0,04 centigr. chacune.

Vers le 26 avril apparaît une ulcération phagédénique de la verge, puis un élément de rupia dans la région occipitale gauche. Le malade est adressé à la consultation de M. Queyrat qui l'examine le 18 mai.

Il constate :

1° A la verge, une vaste érosion secondo-tertiaire phagédénique, à allure serpigineuse, faisant le tour de la verge au niveau de la moitié antérieure du prépuce sans dépasser le limbe et mesurant dix centimètres dans sa plus grande longueur, sur deux centimètres de largeur. Le fond de cette ulcération est régulier, couleur chair musculaire, pétéchial par endroits. Les bords en sont taillés nets. Œdème empêchant de découvrir le gland. Quelques petits ganglions durs dans les deux aines. L'examen après scarification de cette ulcération, n'a pas montré de tréponèmes à l'ultramicroscope, mais seulement un grand nombre de corpuscules sphériques, agités de mouvements comme il est d'usage d'en observer sur les chancres syphilitiques. Pas de polynucléaires.

Par surcroît de précaution, un frottis coloré avec la solution de Pick-Jacobson n'a révélé la présence d'aucun bacille de Ducrey.

2° Au cuir chevelu, au-dessus de la mastoïde gauche un gros élément de rupa de 3 centimètres de diamètre dont la croûte détachée après application d'un cataplasme de fécule recouvre une ulcération circulaire, creuse, à bords taillés à pic.

3° Enfin, un élément papulo-croûteux de la dimension d'une pièce de 0 fr. 20 dans la région épicondylienne gauche.

A noter, en outre, le mauvais état général du malade et l'existence de ganglions épitrochléens et cervicaux.

La femme examinée le 18 mai, ne présente aucun accident ni du côté de la peau, ni du côté des muqueuses, en particulier de la muqueuse génitale.

Il ressort de cet examen qu'on se trouve chez ce malade en présence d'accidents ulcéreux d'allure tertiaire nettement caractérisés par leur aspect, leur ulcération extrême, leur tendance destructive, la rareté des tréponèmes

décelables au microscope, et jusqu'à un certain point semble-t-il par leur absence de contagiosité.

Telle est l'évolution si curieuse imprimée à l'infection syphilitique par le traitement d'attaque, actif certes, mais insuffisant reçu par ce malade. Nous aurons l'occasion de rapprocher ce cas d'observations analogues.

Obs. II. — *Syphilis récidivées après 3 injections de Salvarsan et malgré une réaction de Wassermann devenue négative* (M. Du Bois, *Soc. dermatologie*, 9 novembre 1911).

Homme de 40 ans, vigoureux. Chancre syphilitique du prépuce en septembre 1910. Spirochètes à l'ultra. W + positif dans le sang. Roséole discrète le 31 octobre.

9 novembre 1910. — 0,30 de Salvarsan dans chaque fesse. Disparition de la roséole. W positif.

Janvier 1911. — 10 injections mercurielles intramusculaires.

Février. — 10 injections mercurielles intramusculaires. Pas d'autre signe que W = +++.

28 mars 1911. — Plaques muqueuses des amygdales et W = +++. 0, 60 Salvarsan intraveineux.

24 mai 1911. — 0,60 Salvarsan intraveineux.

Juillet. — Wassermann négatif.

8 septembre 1911. — Roséole confluente des pieds à la tête. Plaques muqueuses des amygdales. W positif.

18 septembre 1911. — 0,60 Salvarsan intraveineux. La roséole disparaît en 5 jours.

Au total 2 gr. 40 de Salvarsan dont 1 gr. 80 intraveineux, répartis sur une période de 10 mois, par doses de 0,60 centigr.

Obs. III. — *Récidive in situ d'un chancre syphilitique vingt jours après la fin d'un traitement par le salvarsan et le mercure* (Résumé d'après M. Ravaut, *Ann. de dermat.*, décembre 1912).

2 mars 1912. — M. P. G..., âgé de 22 ans, consulte pour chancre syphilitique du prépuce. Ganglions indurés dans chaque aine. Pas de roséole. Nombreux spirochètes à l'ultra. W positif. *Traitement* :

2 mars 1912. — Salvarsan : 0,10.

11, 13, 15, 18, 20 mars. — 5 injections intraveineuses de 0,02 cyanure de Hg.

23 mars. — Salvarsan : 0,20.

27, 30 mars, 1er, 3, 5 avril. — 5 injections I. V. de 0,02 cyanure.

10 avril. — Salvarsan : 0,20.

12, 14, 16, 22 avril. — 4 injections I. V. de 0,02 cyanure.

24 avril. — Salvarsan : 0,30.

26, 29 avril, 1er, 4 mai. — 4 injections I. V. de 0,02 cyanure.

Résultats :

Le chancre se cicatrise au début d'avril. Les ganglions diminuent lentement. Le 24 mai, le malade revient consulter pour une nouvelle ulcération d'aspect phagédénique siégeant à la place de l'ancien chancre. Les ganglions inguinaux sont redevenus gros. Au microscope, pas de Ducrey, mais quelques rares spirochètes. La lésion devient de plus en plus phagédénique, douloureuse, augmente très rapidement de volume. *Nouveau traitement* : 2 injections d'huile grise à huit jours d'intervalle, sans grand effet.

8 juin. — Néo-Salvarsan : 0,60; la cicatrisation commence aussitôt.

19 juin. — Néo-Salvarsan : 0,90; puis 5 piqûres d'huile grise. La lésion rétrocède rapidement en même temps que les ganglions.

Obs. IV (personnelle). — *Chancre redux.*

M. M..., 23 ans, aviateur.

Août 1918. — Chancre syphilitique du sillon. Traité à l'H.O.E. 18 (Meaux), par 0,15, 0,30, 0,30, 0,45 de néosalvarsan et 8 injections mercurielles intercalaires (6 cyanure intraveineux 2 biodure intramusculaire).

Novembre-décembre 1918. — 0,15 + 0,15 + 0,15 de 914 et 10 injections mercurielles de cyanure et de biodure.

Mars 1919. — Troubles psychiques après vive contrariété; 4 injections de benzoate de mercure.

17 mars 1919. — Le malade entre à l'hôpital pour surexcitation intellectuelle, insomnie. Le malade dit n'avoir jamais présenté d'autre accident que son chancre qui s'est cicatrisé rapidement au cours du premier traitement.

La ponction lombaire révèle : W = 0000, lymphocytes 1,5, albumine 0,15. A l'examen, on découvre au niveau du sillon une érosion chancriforme dont le malade ignorait complètement l'existence : c'est une érosion circulaire, plane, sans bords, rouge vernissée, à base indurée, siégeant exactement à la place de l'ancien chancre; pléiade ganglionnaire inguinale. Un petit ganglion épitrochléen au bras gauche. Hecht = +++.

Obs. V. — *Roséole retardée 9 mois après un traitement par 4 injections de 606 pratiquées au moment du chancre* (d'après M. Milian, *Soc. de dermat.*, 6 juin 1912).

20 août 1911. — Chancre syphilitique endoprépucial.

2 juin 1912. — Roséole abondante mêlée de nombreux éléments papuleux. Le traitement qui a modifié d'une manière si curieuse l'évolution de la maladie, a consisté en 4 injections de 606 intraveineuses à intervalles irréguliers.

1er septembre 1911. — Salvarsan, 0,30.

8 septembre. — Salvarsan, 0,40.

29 septembre. — Salvarsan, 0,50.

6 octobre — Salvarsan, 0,60.

La réaction de W était positive le 8 septembre. Elle était négative le 6 octobre 1911 et le 7 février 1912. Le malade n'a fait aucun autre traitement.

Obs. VI (personnelle). — *Roséole retardée.*

Pa. G..., 22 ans, 26e B. C. A. P.

15 mars 1919. — Chancre du gland datant de 5 semaines. Ganglions durs, mobiles, indolores, multiples dans l'aine droite.

17 mars. — Hecht = +++.

21 mars-15 avril. — Traitement incomplet. Le malade reçoit 0,15, 0,25, 0,35, 0,30 et 0,40 d'arsénobenzol et sort de l'hôpital. Il reçoit hors de l'hôpital 20 piqûres de benzoate de mercure et ne revient que pour faire faire sa séroréaction.

30 juin 1919. — Hecht = 000.

1er septembre 1919. — Hecht = +++.

9 septembre. — Reprise du traitement arsenical. On constate ce jour-là une roséole généralisée intense qui disparaît dès la 2e injection d'arsénobenzol de la 2e cure.

Obs. VII (personnelle). — *Récidives muqueuses.*

R. J..., 48 ans, sujet vigoureux.

Juin 1916. — Chancre de la verge.

Janvier-février 1917. — Traitement au centre de Versailles pour syphilides érosives du scrotum et plaques muqueuses buccales. Reçoit 2 gr. 40 d'arsénobenzol en dix injections, dont

es plus fortes sont de 0,35. Pas d'autre traitement depuis lors.

En 1918. — Réapparaissent des syphilides cutanées que le malade a négligées et qui ont laissé des taches pigmentées brunes sur les membres.

9 août 1919. — Le malade entre à l'hôpital pour de nouveaux accidents : plaques muqueuses du gland, plaques muqueuses buccales, anales, éléments papulo-érosifs sur le scrotum. Hecht = +++. Reprise du traitement par l'arsénobenzol.

Obs. VIII (personnelle). — *Roséole retardée et accidents muqueux.*

B. M..., 25 ans, pontonnier.

Août 1919. — Chancre syphilitique de la verge. Sans accident secondaire.

Septembre-octobre 1919. Traité à la Croix-de-Berny reçoit : novarsénobenzol : 0,15 + 2 fois 0,30 + 8 fois 0,45 et simultanément 10 injections intercalaires de biiodure.

20 décembre 1919. — W = 0000 dans le sang à l'Institut Pasteur.

6 février 1910. — Le malade vient consulter à Saint-Louis. Il présente : syphilides érosives du gland, du scrotum et de la muqueuse sublinguale.

Roséole généralisée syphilitique avec d'abondants éléments papuleux au niveau des deux membres supérieurs et au niveau de la paume des mains.

Obs. IX (personnelle). — *Récidives cutanées et muqueuses.*

Sal... A., 27 ans.

Janvier 1919. — Chancre syphilitique du sillon.

2 janvier-7 mars 1919. — Le malade reçoit à Saint-Louis,

simultanément 20 injections de benzoate de mercure et 6 injections de 914 aux doses suivantes : 0,25, 0,35, 0,45, 0,65, 0,75, 0,90, total 3 gr. 35.

16 septembre 1919. — Le malade entre à Cochin pour syphilides papulo-érosives du sillon et du fourreau et syphilides papuleuses et érythémato-squameuses au niveau de l'abdomen. Hecht = +++.

Obs. X. (personnelle). — *Récidives muqueuses.*

C..., J., 21 ans.

Mai 1918. — Chancre de la verge. Reçoit dix injections de galyl irrégulièrement pendant 6 mois. Aucun traitement par la suite, jusqu'au début de septembre 1919, où le malade entre à l'hôpital Cochin porteur de nouveaux accidents contagieux consistant en :

Septembre 1919. — Syphilides papulo-érosives du gland et du prépuce, plaques muqueuses buccales et anales.

En outre, micropolyadénite et céphalée.

Obs. XI (personnelle). — *Chancre céphalique et plaques muqueuses. Novarsénobenzol 1 gr. 20. Aggravation des lésions 20 jours après.*

Mai 1919. — Accident primaire au niveau du menton.

Juillet 1919. — Traité à Saint-Louis pour plaques muqueuses buccales et syphilides papuleuses du menton. Le malade reçoit du 1er au 16 juillet 1919 : 0,20, 0,20,0,35, 0,45 de 914. Après ces doses, les papules du menton sont améliorées; les plaques muqueuses ont disparu. Le malade sort de l'hôpital et abandonne le traitement.

6 août 1919. — Soit 3 semaines après, le malade revient à

Cochin pour une éruption de syphilides secondaires graves consistant en : éléments papulo-tuberculeux du menton à tendance ulcéreuse, éléments papuleux hypertrophiques du front, du cuir chevelu, du dos de la main gauche, éléments papulo-érosifs et érosions de la verge et des bourses. Plaques muqueuses buccales. Adénopathie sous-maxillaire bilatérale. Micropolyadénite cervicale postérieure. Pas d'Argyll, pas de céphalée. Hecht = +++. Ponction lombaire : W = 0000, lymphocytes 3,2. Albumine 1,5.

Obs. XII. — *Persistance d'accidents secondaires contagieux chez un syphilitique longuement traité par les injections de novarsénobenzol* (M. Fernet, *Soc. de dermatologie*, 13 mars 1919, résumé).

B..., 35 ans, vient consulter le 14 janvier 1918 pour chancre de la lèvre inférieure datant d'un mois et s'accompagnant d'une grosse adénite sous-maxillaire. Roséole discrète concomitante. Wassermann positif.

Du 14 au 18 janvier 1918. — Injection intra-veineuse quotidienne de cyanure de Hg.

19 janvier-16 mars. — 9 injections de novarsénobenzol à doses progressives faisant au total 5 gr. 15.

Un mois après, le 18 avril, Wassermann faiblement positif (+++ 0).

20 avril-11 juin. — Série d'injections irrégulières; en tout 4 gr. 95 de novarsénobenzol.

18 juillet. — Wassermann négatif. Malgré cela, nouveau traitement.

3 août-6 septembre. — 6 injections à 8 jours d'intervalle, soit 3 gr. 60 de 914.

2 octobre 1918. — Le malade revient au traitement. Il pré-

sente alors sur la langue des plaques muqueuses et sur les bourses des syphilides ulcéro-croûteuses circinées). Il refait une nouvelle série d'injections de novarsénobenzol.

2 octobre-30 novembre. — 9 piqûres, au total 5 gr. 15 de 914.

A la fin de cette série, les lésions ne sont pas guéries. On recommence le traitement.

7 décembre-8 janvier 1919. — 8 piqûres; au total 4 gr. 70 de 914.

Le 25 janvier. — La langue présente des plaques dépapillées rouges non érosives (le malade est gros fumeur et ne prend aucun soin de sa bouche). Au niveau des bourses, les lésions sont beaucoup plus nettes, ce sont des syphilides ulcéro-croûteuses typiques en pleine évolution.

Nous mettons alors le malade au traitement mercuriel.

Du 25 janvier au 2 février, il reçoit 12 piqûres intra-veineuses de cyanure, puis il pratique une friction mercurielle pendant 10 jours et prend en outre 2 gr. d'iodure de potassium.

A la fin de février 1919, les lésions des bourses sont complètement guéries.

Dans cette observation, le traitement a été conduit avec vigueur et décision, les séries se sont succédé rapidement. Cependant les hautes doses utiles de médicament ne paraissent pas avoir été atteintes, les injections ont été un peu irrégulières; il semble en être résulté une arsénorésistance que souligne la facilité avec laquelle le traitement mercuriel a eu raison des accidents.

Obs. XIII. — *Syphilide ulcéreuse du cuir chevelu apparue après un traitement mercuriel* (G. Milian, *Soc. de dermatologie*, 13 mars 1919, résumé).

L.... m'est envoyé pour une vaste lésion de la face latérale du cuir chevelu apparue dans les circonstances suivantes :

Cet homme était hospitalisé pour une contracture hémiplégique gauche secondaire à un ictus. Il avait eu antérieurement une hémiplégie du côté opposé et présentait dès lors un syndrome pseudo-bulbaire d'ailleurs peu accentué.

Il y a 8 mois, cet homme fit une chute et la tête porta au niveau du pariétal droit. Au point du traumatisme se développa une petite plaie qui resta stationnaire durant des mois.

En 1918, pour soigner l'hémiplégie, un traitement mercuriel fut institué qui consista en une première série de 12 injections intra-veineuses de cyanure de 0,01 centigr. chacune, trois fois par semaine.

Une deuxième série semblable fut instituée après quinze jours de repos.

Peu de jours après la dernière série, la petite lésion du cuir chevelu prit tout à coup une extension considérable sous la forme d'une vaste ulcération en couronne polycyclique occupant la totalité du côté droit du cuir chevelu.

Le diagnostic de syphilis ulcéreuse était évident. Sous l'influence d'injections intra-veineuses quotidiennes de cyanure à 0,015 chacune, et après vingt injections, la guérison totale fut obtenue; mais la réaction de Wassermann étant encore très positive, le traitement est continué par des injections intra-veineuses d'arsénobenzol.

Parfois les récidives au lieu de se faire suivant le type secondaire se font suivant le type tertiaire comme il arrive seulement, d'habitude, dans les syphilis vieilles

de plusieurs années. Notre observation I en est un très bel exemple. On peut en rapprocher les deux observations suivantes :

Obs. XIV. — (Marcaglou, *Société de dermatologie*, 6 juillet 1911, résumé).

Homme de 42 ans, syphilis remontant au mois d'août 1910. Trois chancres de la rainure, roséole, plaques amygdaliennes. 50 injections de 0,02 de benzoate de Hg, 2 séries d'huile grise, 2 boîtes d'hectine A. Tout rentre dans l'ordre.

15 janvier 1911. — Nouvelles plaques amygdaliennes, ulcération de la main droite. 10 piqûres de benzoate, 5 d'huile grise.

3 mars. — Injection intra-musculaire de 0,60 centigr. de 606.

Les plaques des amygdales ont guéri, mais l'ulcération de la main a grandi, puis apparaît sur la peau à la face externe de la narine une coloration rouge et comme une éruption acnéiforme. On l'attribue d'abord à un coryza. Mais l'irritation persiste, la teinte devient plus violacée, l'ulcération interne grandit et cela malgré un traitement local (lavage à l'eau oxygénée et au permanganate). Le 24 mars, la plaque occupe toute la muqueuse correspondante à l'aile du nez et la dépasse un peu en dehors; en même temps, au creux épigastrique on constate un papulo tubercule gros comme une lentille.

Injections mercurielles 0,05. A la cinquième, grande amélioration, puis guérison le 6 juin, mais l'aile du nez est rongée. Le papulo-tubercule de la poitrine a disparu.

Obs. XV. — *Syphilis d'évolution atypique* (Gougerot, *in Paris-Médical*, 1913, n° 29, résumé).

Ouvrier âgé de 21 ans, robuste et grand, a eu un chancre

syphilitique en juillet 1911, traité par 2 injections intraveineuses de 0,60 de 606. La syphilis parut s'éteindre : le malade n'eut aucun accident secondaire : ni roséole, ni plaque muqueuse, ni alopécie.

En janvier 1912, donc sept mois seulement après le chancre, apparut sur l'épaule gauche une syphilide tertiaire typique qui a lentement progressé jusqu'au 10 août 1912.

A cette époque, le malade présente quatre lésions tertiaires :

Sur l'épaule, un placard de syphilides serpigineuses à centre cicatriciel à bordure infiltrée rouge parsemée d'ulcérations profondes, croûteuses, ecthymateuses.

Deux lésions isolées sur la face postérieure gauche du thorax, d'ecthyma syphilitique gommeux.

Et une lésion ecthymateuse du cuir chevelu. Pas de plaques muqueuses ; mais quand on examine avec soin le tégument, on découvre sur le thorax trois petites macules de roséole typiques.

Le malade aurait eu quelques taches semblables dès sa sortie de l'hôpital, quelques semaines après la dernière injection de 606.

Le malade soumis aux injections quotidiennes de 0,02 de benzoate de mercure et ingérant 2 grammes, puis 3 grammes d'iodure de potassium *pro die*, a guéri rapidement de ces accidents cutanés.

Ces accidents de tertiarisme précoce ne paraissent pas cependant très fréquents.

L'on peut remarquer seulement que l'un des traits communs à plusieurs récidives qui suivent c'est la tendance des lésions à se localiser et à frapper surtout un organe : œil, foie, système nerveux.

L'observation suivante publiée par MM. Nicolas et Moutot montre bien cette tendance à la localisation des lésions.

Obs. XVI. — (MM. Nicolas et Moutot, *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1912).

Un malade âgé de 40 ans a un chancre génital en 1910. Traité par des injections et des frictions mercurielles, il présente encore en mars 1911 des syphilides papuleuses psoriasiformes. Le 28 mars, il reçoit une injection intraveineuse de 0,60 de Salvarsan; le 2 avril, une injection intramusculaire de 0,60; le 2 mai, une intraveineuse de 0,60. Tous les accidents disparaissent complètement. En septembre, sans aucun signe rénal ou cardiaque, le malade fait une artérite cérébrale avec hémiplégie et aphasie.

Notons que le traitement qui a laissé pareil accident se produire, était notablement insuffisant. Si la quantité totale de Salvarsan 1 gr. 80 déjà faible en elle-même a été absorbée par le malade en 3 injections faites à bonne dose de 0,60, la troisième injection n'a été faite qu'un mois après la deuxième et n'a plus dès lors que la valeur d'une injection isolée.

Obs. XVII. — (personnelle) *Syphilides papuleuses. Arsénobenzol : 3 gr. Iritis 15 jours après le traitement.*

Au... A..., 47 ans, terrassier.

Malade vigoureux présente deux chancres du sillon vers le 15 mars 1919.

Entré à l'hôpital Cochin le 6 juin 1919 pour plaques muqueuses de la bouche, de l'anus et du gland et pour syphilides papuleuses du front, du cuir chevelu, de la paume des mains. Adénopathie inguinale bilatérale. Ganglion rétro-mastoïdien à gauche. Pas de céphalée, ni de chute des cheveux. Emphysème pulmonaire, Urines normales. Hecht + + !.

Traitement :

6 juin 1919	0.15	Réaction de Herxheimer.
6 juin 1919	0.15	Réaction de Herxheimer.
10	0.25	
17	0.35	Réaction fébrile passagère t. 38°.
24	0.40	
1er juillet	0.40	Quelques vomissements après chaque injection.
8 juillet	0.40	
15	0.40	
22	0.50	

Interruption de quinze jours.

5 août ..... 0.15 Total : 3 grammes.

Le 18 août 1919, soit 13 jours après la dernière injection, le malade revient à la consultation parce que son œil est rouge. L'examen de l'œil pratiqué par M. le Dr Cantonnet donne lieu aux constatations suivantes :

O. D. normal.

O. G. Conjonctivite accompagnée de légère poussée d'iritis (injection périkératique, synéchies, exsudats). Fond de l'œil normal. Acuité visuelle normale.

Le 21 août, le malade entre de nouveau dans le service.

L'examen du sang donne : Hecht, 000.
Wassermann, 0000.

La ponction lombaire : albumine normale.
lymphocytes 16.

Le même jour, l'iritis est confirmée par l'ophtalmologiste : Pupille irrégulière et mal dilatée. Tension oculaire normale. Acuité visuelle 0,4.

Le 22 août, reprise du traitement par l'arsénobenzol aux dates et doses suivantes :

22 août 1919 .... 0.05

26 ..... 0.10

29	0.10	Forte céphalée pendant 48 heures. Iritis stationnaire.
5 septembre	0.30	Réact. congestive nette de l'œil malade.
12	0.35	Amélioration nette.
19	0.45	
26	0.50	
3 octobre.....	0.50	Alternatives d'améliorations et de poussées congestives.
21	0.50	
28	0.60	

Total : 3 gr. 50, bien tolérés.

Après la 6e injection, le 20 septembre, l'iritis paraît guéri, mais le 22 septembre réapparaît la rougeur de l'œil et la douleur.

Le 26 septembre au moment de la 7e injection, l'œil présente de nouveau une injection périkératique intense. La pupille est très déformée. Le malade reçoit 0 gr. 50. Après la 8e injection, l'amélioration est de nouveau assez sensible. Malheureusement le malade interrompt pendant 18 jours le traitement entre la 8e et la 9e injection, et cesse de venir tout à fait après la dixième.

Nous le revoyons le 10 décembre 1919. L'œil est encore très rouge depuis quelques jours. M. le Dr Cantonnet diagnostique une nouvelle poussée d'iritis et conseille un nouveau traitement général. Un examen du sang donne un Hecht complètement négatif. Mais le malade refuse la ponction lombaire.

En somme, la cure initiale a été assez importante. Le malade a reçu 3 grammes d'arsénobenzol qui ont suffi à rendre complètement négative la séro-réaction sanguine (Hecht). Cependant cette cure laisse à désirer pour les raisons suivantes :

a) Il s'agit d'une syphilis secondaire d'apparence

assez grave où le traitement risquait fort d'être insuffisant s'il n'était pas intensif et prolongé;

b) Le malade qui était grand et fort, n'a reçu qu'une seule fois une dose de 0 gr. 50;

c) Enfin le traitement ayant été interrompu quinze jours par la faute du malade, celui-ci reçut une dernière dose beaucoup trop faible de 0 gr. 15. Cette dernière dose tardive n'a pu que réactiver une syphilis mal éteinte par le traitement un peu faible suivi les deux mois précédents.

Il est regrettable que le malade n'ait pas persévéré un peu plus longtemps dans son second traitement, au moment même où la guérison de l'iritis paraissait sur le point d'être acquise. Notons cependant la résistance opposée par cette lésion au traitement dans le cas particulier et concomitamment la persistance de la séroréaction négative dans le sang. D'où la nécessité de ne pas s'en rapporter exclusivement à la séroréaction sanguine, mais de faire intervenir aussi la ponction lombaire dans l'appréciation du résultat d'un traitement.

Hépatorechutes. - Le foie comme l'œil peut être le siège d'accidents syphilitiques. Il est même assez fréquent d'observer des ictères consécutifs au traitement arsenical, et parfois contemporains de ce traitement. La nature syphilitique de ces ictères a été fort controversée. Il est essentiel de distinguer des cas d'espèce pour ne pas imputer à la maladie ce qui dépend du médicament et inversement. Il importe aussi d'éli-

miner les ictères infectieux survenus par pure coïncidence dans les semaines qui suivent le traitement.

De très bonnes études sur cette question des ictères post-arsenicaux parues depuis peu, l'une de MM. Chabrol et Khoury; l'autre de MM. Chevallier et Paillard, montrent bien les difficultés d'interprétation auxquelles on se heurte parfois.

Certains auteurs comme M. Milian nient que les arsénobenzols soient toxiques pour la cellule hépatique. En dehors des cas fortuits assez rares d'ictères infectieux ou par rétention, tous les ictères post-arsenicaux auraient la valeur d'une réaction de Herxheimer.

Cependant le pouvoir ictérigène des arsénobenzols est généralement admis. Il y faut sans doute certaines prédispositions comme celles que M. Queyrat a bien mis en lumière chez les alcooliques et les tuberculeux qui présentent de l'insuffisance hépatique à type urobilinurique. Chez ces malades, mieux vaut s'abstenir de toute injection arsénobenzolique.

Mais il existe aussi des malades chez lesquels rien ne fait prévoir une susceptibilité particulière du foie, hormis l'apparition d'une urobilinurie persistante provoquée par l'injection d'arsénobenzol. M. Queyrat a observé plusieurs cas de ce genre où cette probilinurie fut le signal avant-coureur d'une défaillance hépatique plus grave (congestion du foie, fièvre, mauvais état général, ictère) et où il fallut renoncer à l'arsénobenzol.

Le mécanisme toxique de l'ictère ne paraît pas douteux lorsque celui-ci apparaît en série, avec certains pro-

duits, surtout le novarsénobenzol, le galyl, et souvent précédé d'érythème, ou dans certaines observations, comme celle rapportée par MM. Chabrol et Khoury où une crise nitritoïde déchaînée par une quantité minime de néosalvarsan se complique en quarante-huit heures d'un ictère grave rapidement mortel.

Mais, au contraire, lorsque l'ictère coïncide avec une recrudescence de lésions syphilitiques, sur les muqueuses, sur la peau, soit au cours du traitement, soit ultérieurement; lorsque cet ictère survient plus ou moins tardivement sans cause apparente chez un syphilitique précédemment traité et alors que le composé arsenical doit être depuis longtemps éliminé, il faut bien admettre alors qu'on est en présence d'une manifestation nouvelle de la syphilis. De fait, le traitement agit favorablement dans ces cas.

Obs. XVIII. — (Milian, *Bulletin Soc. méd. hôp.*, 17 octobre 1919, résumé).

Jeune roumaine K...

Janvier 1919. — Traitée à Broca pour abondantes plaques muqueuses vulvaires; la malade reçoit dix injections de novarsénobenzol.

30 déc. 1919 ...	0.20	
4 janv. 1919 ..	0.30	
10	0.30	
17	0.30	Traitement insuffisant comme doses
22	0.30	et à intervalles irréguliers quelques-
30	0.30	uns atteignant 11 jours. Double
10 février	0.20	condition mauvaise !

17 février..... 0.30
27 ..... 0.30
10 mars 0.30

21 mars 1919. — Apparaît un ictère très intense. Quelques vomissements alimentaires et bilieux.

La malade entra à Broca où elle resta 15 jours au régime lacté sans traitement antisyphilitique. Elle sortit volontairement le 3 avril et se présenta le 10 avril à Saint-Louis où elle entre salle Biett.

Le 4 avril. — Séro-réaction positive totale.

Le 10 avril. — Examen : Ictère vert franc d'intensité moyenne. Urines : Gmelin +. Albumine et sucre 0. Matières colorées. Foie et rate de dimensions normales. Il existe des accidents syphilitiques, en pleine activité : syphilides palmaires bilatérales. Ulcération du bord droit de la langue. Plaques muqueuses sur la lèvre inférieure, le pharynx et le voile du palais. Ganglions cervicaux et épitrochléens.

Les poumons, le cœur, le système nerveux sont cliniquement normaux. On reprend le traitement par le novarsénobenzol.

17 avril 0.30
22 ..... 0.30
24 Disparition de l'ictère, cicatrisation des accidents cutanés et muqueux. Gmelin +.
29 ..... 0.45
2 mai. Urines, matières, aspect général, revenus à la normale.
5 ..... 0.50
13 ..... 0 60 La malade abandonne alors le traitement.

Obs. XIX. — Chabrol et Khoury, *Paris-Médical*, 13 décembre 1919, obs. I (résumé).

Syphilitique de 32 ans ayant présenté antérieurement plu-

sieurs crises vraisemblablement lithiasiques suivies de subictère, traité dès les premières semaines de sa maladie, par le galyl, reçoit à partir du 7 décembre 1918 six piqûres de 0 gr. 20 espacées à des intervalles de 4 jours. Les cinq premières injections sont très bien supportées. Dès la quatrième, les plaques muqueuses et la roséole disparaissent. Or, quelques heures après la 6e piqûre, les urines prennent une coloration foncée et le lendemain survient un subictère des conjonctives qui s'accentue progressivement. En l'espace de trois jours, un ictère par rétention se trouve constitué. Il n'y a ni prurit, ni bradycardie, ni fièvre. Le malade continue à vaquer à ses occupations.

Une septième et une huitième piqûre sont pratiquées à la date et à la dose habituelles, et 8 jours après son début la jaunisse est manifestement en décroissance. Elle a depuis longtemps disparu lorsque prend fin la série de douze injections.

Après un repos de trois semaines, une seconde série de galyl est commencée. Comme la précédente elle déclanche une poussée d'ictère. Mais cette fois c'est au lendemain de la 1e piqûre et la jaunisse est moins marquée. Elle ne persiste que 5 ou 6 jours au lieu de 8. Ici encore le traitement est poursuivi jusqu'à concurrence de douze injections. Il s'achève sans le moindre incident. Pendant toute cette période, le poids du malade a augmenté de 8 kilogrammes.

Ici, certes, l'intervalle des cures est assez court. Il semble que le traitement mette seulement en évidence un ictère chez un prédisposé. On peut regretter que la toxicité du galyl ne permette pas d'atteindre à des doses proportionnellement aussi élevées que celles du 606. En tout cas, l'heureuse influence du traitement sur l'ictère apparaît très nettement.

Obs. XX. — Chabrol et Khoury, *Paris-Médical*, 13 décembre 1919. (Obs. III, résumée).

Une femme de 21 ans contracte la syphilis en novembre 1918. Elle est soignée en janvier 1919 pour une éruption de papules et de plaques muqueuses et reçoit 3 piqûres de novarsénobenzol, les 2 premières à cinq jours d'intervalle. Immédiatement les accidents rétrocèdent et le traitement est interrompu.

Quatre mois plus tard, le 20 avril 1919, un ictère polycholique particulièrement intense fait son apparition. Il s'accompagne d'une éclosion de syphilides pigmentaires et de plaques muqueuses végétantes, localisées au niveau de la vulve.

A noter que cette malade se trouve au 8e mois d'une grossesse qui a évolué en même temps que la spécificité.

Obs. XXI. — (personnelle).

Ja..., Emile, 22 ans.

Entre le 30 avril 1919 pour un chancre du frein remontant à 2 mois et demi. Hecht +++. Plaques érosives sur le gland le prépuce, les bourses datant de 3 semaines. Roséole discrète. Plaques muqueuses buccales et anales. Adénite inguinale bilatérale. Urines normales. Traitement à l'arsénobenzol.

Du 30 avril au 20 juin 1919, le malade reçoit régulièrement : 0,10, 0,20, 0,30, 0,40, 0,45, 0,45, 0,45, 0,35, 0,30. Total : 3 gr. Toutes les injections sont bien tolérées.

21 août 1919. — Le malade est hospitalisé de nouveau pour un ictère assez accentué remontant à 5 ou 6 jours environ, survenu après quelques signes prémonitoires, anoréxie, courbature, ayant duré quelques jours, sans cause appréciable. Pas de fièvre. Hecht = 0++.

Examen : ictère généralisé jaune clair. Les conjonctives ont

une coloration plus foncée. Urines un peu diminuées, foncées. Gmelin +, Hay 0. Matières décolorées.

Foie normal. Rate percutable sur 4 travers de doigt.

Le traitement à l'arséno n'est repris que le 9 septembre, après quelques jours de régime. L'ictère est stationnaire.

9 sept. 1919 ... 0.10
12 ..... 0.20
16 ..... 0.30
23 ..... 0.40 Injections très bien tolérées.

Etc.

Après la 3e injection, l'ictère disparaît complètement.

Chez ce malade jeune n'ayant aucune tare et qui supportait d'ailleurs très bien ses injections, on voit que le premier traitement n'a peut-être pas été poussé avec toute la vigueur désirable, puisque les plus fortes doses n'ont pas dépassé 0 gr. 45 et que les deux dernières même n'ont été que de 0,35 et 0,30. Cependant si l'on admet à la rigueur que cette première cure a été assez intensive (la réaction de Hecht est tombée de — — + à 0 + +) alors la question du renouvellement de cette cure en temps utile se pose. Nous retrouverons le même problème plus loin, au sujet des accidents nerveux. L'ictère ayant apparu ici vers la septième semaine après le traitement, il eût été nécessaire que celui-ci fût repris avant cette échéance.

Neurorechutes. — Parmi toutes les récidives qu'on peut voir survenir après un traitement insuffisant, il n'en est pas à coup sûr de plus graves et parfois de plus difficiles à réduire que celles qui se localisent au système nerveux. Dès l'avènement du 606 l'attention des obser-

vateurs fut appelée sur la fréquence inusitée de certains accidents déjà connus comme accidents symptomatiques d'une syphilis en évolution. Peu importe le nom sous lequel on les a tour à tour désignés, neurorécidives, neurorechutes, neurosignal, neurofixations, etc. Ce qui est incontestable, c'est qu'ils succèdent le plus souvent à un traitement actif, généralement arsenical.

Ces accidents nerveux surviennent presque toujours dans les six mois qui suivent les traitements et chez des syphilitiques secondaires, beaucoup plus rarement chez des primaires, c'est-à-dire dans les conditions où le traitement, s'il n'est pas bien conduit, a précisément le plus de chances d'être insuffisant.

Il s'agit le plus souvent de paralysies des nerfs moteurs de l'œil, III^{e} et VI^{e} paires, du facial, de l'acoustique, accompagnées ou non de signes de méningite. On peut voir survenir également des crises épileptiformes, des hémiplégies, l'observation de Nicolas et Moutot, citée plus haut est un bel exemple d'hémiplégie). Il est vrai que la lésion, dans ce dernier cas, n'est pas nerveuse, mais artérielle et c'est pourquoi nous l'avons disjointe du groupe d'observations qui suivent ; mais elle intéresse néanmoins les centres nerveux, et topographiquement pourrait trouver sa place ici.

Du côté de la moelle, des méningites diffuses peuvent s'observer, ainsi que des méningomyélites, des radiculites représentées par les différents types de paraplégies.

Enfin, faits plus troublants et sur l'interprétation

desquels il convient d'être assez circonspect, car ils sont exceptionnels, certains auteurs ont même signalé des cas de paralysie générale précoce à la suite de traitements arsenicaux insuffisants.

Nous ne saurions rappeler toutes les observations de neurorécidives qui ont été publiées depuis que s'est généralisée la médication arsenicale de la syphilis. Les discussions auxquelles ont donné lieu ces observations notamment à la Société de dermatologie, et à la Société médicale des Hôpitaux, pour ne parler que de la France, ont permis d'écarter l'hypothèse d'accidents toxiques dus au neurotropisme des arsénobenzols.

Citons seulement entre beaucoup d'autres, les onze « neuro-rechutes » notées par Guéniot dans sa thèse (1911-1912); les quatorze « neuro-récidives » rapportées dans la thèse de Mlle Ettinger après un traitement mixte à doses très faibles (1912) et plus près de nous cinq observations étudiées sous le nom de neuro-fixations par MM. Mallein, Tzanck et Kermorgant (*Annales de dermatologie*, novembre 1917). Plus récemment encore, MM. Petgès, Gratiot et Cottu ont relaté quatre cas de paraplégie qu'ils attribuaient à l'action neurotropique du novarsénobenzol, explication inacceptable encore que ces accidents se soient produits immédiatement après une série d'injections, au cours même d'un traitement qui n'était pas terminé, car tous les malades ont guéri sous l'action de la médication mercurielle mise en œuvre aussitôt.

MM. Jeanselme, Vernes et M. Bloch ont particuliè-

rement insisté sur les conséquences fâcheuses qui résultent pour certains nerfs crâniens du traitement insuffisamment prolongé de la syphilis par les préparations arsenicales. Nous leur empruntons en la résumant l'observation suivante :

Obs. XXII (résumée).— (MM. Jeanselme, Vernes et M. Bloch, *in Bulletin Soc. dermat.*, 16 avril 1915)

Malade traité pour roséole, par le novarsénobenzol, reçoit du 18 juillet au 5 septembre 1914 : 0,30 + 0,45 + 0,60... interruption de 3 semaines... + 0,60 + 0,75 + 0,75. Au total : 3 gr. 45.

9 novembre 1914. — C'est-à-dire deux mois plus tard : paralysie faciale périphérique gauche. Bourdonnements de l'oreille gauche. Vertiges. Céphalée frontale pongitive.

12 novembre. — Wassermann du sang : H8 négatif.

Ponction lombaire : albumine 1,50; lymphocytes, 260. W = H° positif.

13 novembre. — Le malade est soumis sans retard à un nouveau traitement. Il reçoit :

13 novembre 1914 : 0,30; 20 novembre : 0,30; 17 décembre : 0,45; 24 décembre : 0,60; 31 décembre : 0,75; 7 janvier : 0,75; 15 janvier : 0,75; 22 janvier : 0,75; 28 janvier : 0,75; 4 février : 0,75; 10 février : 0,75; au total : 6 gr. 90. Au bout de ces onze injections, la céphalée et les troubles auditifs ne se sont pas sensiblement améliorés. Le traitement est continué.

18 février : 0,75; 25 février : 0,75; 11 mars : 0,60; 18 mars : 0,60; 25 mars : 0,40; 1er avril : 0,40; total : 3 gr. 50.

Vers le début de mars, la paralysie faciale cède enfin et peut être considérée comme guérie. La céphalée est améliorée.

A la fin de ce traitement prolongé pendant 4 mois et demi,

il persiste encore quelques sifflements d'oreille, mais l'ouïe est revenue et les vertiges ont complètement disparu.

L'examen du sang donne un Wassermann négatif, et la ponction lombaire les résultats suivants : albumine 0,45, lymphocytes 6,4. W = H° positif.

On voit que cette neuro-récidive n'est pas le résultat d'une intoxication puisque l'arsenic en a eu presqu'entièrement raison ; mais c'est seulement au prix d'un traitement énergique et continu, qui montre aussi combien peuvent être tenaces de pareils accidents.

Obs. XXIII. — MM. Fage et Gendron, *Soc. médicale hôp.*, 17 novembre 1911, (résumé).

C..., 30 ans, garçon d'hôtel. — Syphilis remontant à 6 ans.

3 août 1911. — Accidents secondaires tardifs. Sous forme de plaques muqueuses amygdaliennes très nettes.

On commence à lui faire une injection de 2 centigrammes de biodure de Hg, puis, il reçoit le 13 août, 30 centigrammes de Salvarsan en injection intraveineuse. Le 20, deuxième injection de 15 centigrammes. Les plaques muqueuses complètement guéries, le malade sort le 22 août et prend 40 pilules de Dupuytren (2 par jour pendant 20 jours).

8 octobre. Il revient pour céphalée très vive, localisée surtout à la région frontale gauche avec irradiation vers le temporal gauche. Pas de vertiges, pas de vomissements, bourdonnements d'oreille à gauche. Pas de Kernig. Réflexes normaux.

Les yeux examinés en août avaient paru normaux : actuellement on trouve à l'examen oculaire, une choroïdite diffuse : chorio-rétinite circumpapillaire et névrite optique double. Lymphocytose rachidienne abondante.

Le malade est mis à l'iodure de potassium, 4 gr. par jour. Petit à petit, amélioration légère, mais progressive. Puis le traitement mercuriel est associé au traitement ioduré (frictions quotidiennes avec 5 gr. d'onguent napolitain).

L'amélioration est continue, et le 2 novembre, la céphalée, les bourdonnements d'oreilles ont disparu. Les lésions oculaires sont en voie de disparition; l'ouïe est normale.

Dans un article tout récent, M. M. Pinard rapportant quelques nouvelles observations de syphilis méningées, montrait que non seulement les traitements faibles, mais que même des traitements actifs, mais insuffisamment actifs, peuvent favoriser une évolution de la syphilis sur le système nerveux, si on ne les répète pas assez tôt, ni assez souvent.

Voici quelques faits extraits de l'article auquel nous faisons allusion.

Obs. XXIV. — M. Pinard, *in Paris-Médical*, 6 mars 1920.

« Dans les syphilis nerveuses, après une première série d'arsénobenzol il y a souvent aggravation des symptômes cliniques et augmentation de la lymphocytose rachidienne ». Exemple :

Obs. V. 476. — Syphilis méningée (hérédo-syph.). Ponction lombaire : alb. : 0,40; L. : 40; W = 1/2 1/2.

Après 10 piqûres d'arsénobenzol (total : 3 gr. 40), une nouvelle ponction lombaire donne : alb. : 0,46; L. : 1,80; W = + + +.

Il a fallu plusieurs séries successives pour arriver à la guérison clinique et à la ponction lombaire donnant : alb. : 0,15; L. : 2; W. : 000.

Obs. XXV. — M. Pinard, *Loco citato.*

En août 1919 un malade atteint de syphilis secondaire (roséole, plaques muqueuses) est traité par une dose totale de 5 gr. 25 de novarsénobenzol (doses maxima de 0,75).

Trois semaines après W = 000; Hecht = 1/3 1/3; plus de traitement. Le Hecht s'atténue encore dans la suite : W = 000; Hecht = 0 1/3.

En novembre survient une paralysie faciale, la ponction lombaire donne : alb. : 0,25; L : 180; W = 00. Le traitement à l'arsénobenzol guérit rapidement cette paralysie faciale. Cette observation, remarque M. Pinard, montre qu'un traitement même très intensif peut être insuffisant malgré 5 gr. 25 de novarsénobenzol. Les doses n'ont pas atteint la dose maxima 0,90 ou 1 gr. 05 : la première série n'a pas été appuyée par des séries rapprochées.

Obs. XXVI. — *Réaction méningée un an après traitement mercuriel abandonné* (M. Pinard, *loco citato*).

Le C... contracte en mars 1917, un chancre syphilitique traité par 60 piqûres consécutives de bi-iodure.

En 1918. - Céphalée violente. La ponction lombaire révèle liquide coulant en jet : alb. : 0,30; L. : 140; W. : 00. Dans le sang Hecht +++.

Obs. XXVII. — M. Pinard, *loco citato.*

Chancre syphilitique le 31 août 1918. Traitement : 5 piqûres de galyl et 15 de biiodure. En novembre 1918 début de névralgie et de paralysie faciales. Ponction lombaire : L. : 500.; W = positif. Hecht dans le sang +++.

Obs. XXVIII. — M. Pinard, *loco citato.*

Caporal P..., contamination 27 novembre 1918. Apparition du chancre le 27 décembre 1918. Tréponèmes constatés le 30 décembre. Hecht négatif.

Traitement : une série d'arséno (2 gr. 30) commencée immédiatement. Ultérieurement novarsénobenzol suivi de 6 séries de cyanure. Le Hecht reste négatif; aucun accident.

Un an après, le caporal P..., remarque que la vision de l'œil gauche devient mauvaise : il existe de la névrite optique avec légère décoloration du nerf.

Nous avons nous-mêmes observé des faits analogues après des traitements actifs variés :

Obs. XXIX (personnelle). — *Traitement mixte faible. Paralysie faciale et syphilides secondaires un mois et demi après le traitement.*

L..., Marcel, 28 ans, 28e I. C., Martiniquais.

Juin 1919. — Chancre syphilitique du prépuce.

28 juin-18 juillet. — Traité à la Croix-de-Berny par 8 injections de néosalvarsan intraveineuses aux doses de 0,15 à 0,45 et simultanément par une douzaine d'injections de biiodure intra-musculaires.

Fin août 1919. — Eruption de syphilides miliaires au niveau des joues et du menton. Quelques éléments papuleux de petite dimension sur les membres et le tronc. Céphalées violentes. En quelques jours s'installe une paralysie faciale à gauche. En même temps surdité, bruit de moteur dans l'oreille gauche et vertiges.

Au bout de 15 jours. Traité de nouveau à la Croix-de-Berny,

reçoit le 20 et le 28 septembre 1919, 0,15 et 0,30 de 914 et 3 injections intercalaires de biiodure.

30 septembre. — Entre à Cochin, dans le service de M. le Dr Queyrat :

Examen : Eruption de syphilides miliaires circinées sur le menton et les joues. Quelques éléments dispersés sur le corps et les membres. Paralysie faciale gauche du type périphérique. Quelques sifflements d'oreille. Le malade est mis au traitement à l'arsénobenzol et reçoit : 0,20, 0,30, 0,40, 0,50 les 3, 7, 10 et 17 octobre.

21 octobre. — Les syphilides ont disparu. Plus de troubles de l'ouïe, sauf quelques tintements de temps à autre. La paralysie faciale persiste encore atténuée.

Obs. XXX (personnelle). — *Traitement mixte incomplet à deux reprises. Méningite secondaire puis paralysies des III, VI, VII, IXe paires.*

Perr... Sta..., 30 ans, malingre.

Fin 1918. — Chancre syphilitique du prépuce, traité à Saint-Louis par 10 injections de cyanure et 3 injections de novarsénobenzol ou d'arséno ?

20 mars 1919. — Le malade entre à Cochin dans le service de M. le Pr Widal pour céphalées violentes : ponction lombaire le 22 mars. W = ++++. Grosse lymphocytose, hyperalbuminose. La séro-réaction sanguine est négative. Le malade reçoit 3 injections de cyanure et 3 injections de 914 et sort de l'hôpital sans achever le traitement.

14 mai 1919. — Le malade revient à Cochin dans le service de M. le Dr Queyrat, se plaignant de céphalée violente et de vertiges.

Etat général médiocre. Rien à signaler au point de vue objectif. Urines normales.

19 mai. — Ponction lombaire : lymphocytes 8 ; albumine, 1 gr. 20; W = 00 ++. Une paralysie faciale périphérique droite apparaît dans l'après-midi.

20 mai. — Examen des yeux par le Dr Cantonnet :

Acuité : 0,8. Pas de stase pupillaire. Diplopie complexe causée par des parésies multiples (droit externe, abaisseur et adducteur du globe oculaire droit. Parésie de la IIIe et de la VIe paire).

Il faut ajouter à la paralysie faciale apparue la veille des troubles paralytiques dans le domaine du glosso-pharingien. Langue maladroite, difficulté pour avaler.

Le malade est mis au traitement mercuriel intensif en attendant la 1re injection d'arsénobenzol. Il reçoit par jour :

Cyanure intraveineux 2 cc. 3, friction mercurielle 6 gr. onguent napolitain, iodure de potassium 2 gr. puis 4 gr.

22 mai. — Stomatite mercurielle.

23 mai. — Traitement par l'arsénobenzol. Le malade reçoit régulièrement du 23 mai au 22 juillet 1919 : 0,15, 0,25, 0,30, 0,35, 0,45, 0,50, 0,50, 0,50. Au total 3 gr. Les premières injections semblent aggraver les paralysies; mais à partir de la 5e injection le malade va tout à fait bien. Tous les troubles paralytiques ont disparu. L'état général se remonte rapidement.

Nous n'avons malheureusement pas revu le malade par la suite.

Obs. XXXI (personnelle). — *Chancre de l'amygdale. Novarsénobenzol 2 gr. 10 puis 1 gr. 20 tous les deux mois. Méningite et syphilides secondo-tertiaires.*

Mon... Cœ..., 27 ans, manœuvre.

Janvier-février 1917. — Chancre amygdale droite. Traité à

Lyon en février 1917 par 4 injections de néosalvarsan de 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, respectivement pratiquées à 8 jours d'intervalle.

Le malade reçoit ensuite tous les deux mois, 2 injections de 914 à 8 jours d'intervalle.

0,45 et 0,75 les 5 et 12 juin 1917,
0,45 et 0,75 les 7 et 14 août;
0,45 et 0,75 les 26 octobre et 6 novembre;
0,45 et 0,75 les 29 janvier et 6 février 1918;
0,45 le 12 novembre 1918.

Pendant tout ce temps, le malade ne présente aucun accident contagieux. Il accuse seulement quelques céphalées.

Le 18 août 1919, soit 2 ans et demi après le chancre et 9 mois après la dernière injection de 914, le malade entre à l'hôpital Cochin pour des douleurs ostéocopes très vives dans les deux tibias, qui empêchent tout sommeil pendant la nuit, et pour des céphalées.

Examen : Exagération des réflexes rotuliens et achilléens, inégalité pupillaire, pas d'Argyll; il existe 2 groupes de syphilides miliaires en grains de plomb au niveau de la 7e côte gauche et de la région lombaire droite. Hecht +++. Ponction lombaire : W = 00 ++; lymphocytes : 80; albumine : 0,50.

22 août-7 octobre. — Traitement par l'arsénobenzol. Le malade reçoit 0,10, 0,20, 0,30, 0,40, 0,50, 0,50, 0,50, 0,50. A la 4e injection, réaction fébrile, fièvre en clocher à 38°5 accompagnée de forte céphalée. Le lendemain, l'état du malade est de nouveau satisfaisant, les syphilides sont tout à fait en voie de régression. Les douleurs ostéocopes et la céphalée ont disparu. Le malade croit pouvoir reprendre son travail et demande à sortir. Mais 2 jours après, les douleurs réapparaissent si violentes que le malade rentre de nouveau à l'hôpital. La 5e injection est bien tolérée. Etat très satisfaisant à tous égards à partir de ce moment.

Obs. XXXII. — (personnelle) *Chancre labial. Arsénobenzol : 2 gr. 55. Méningite sept semaines après le traitement.*

Las..., L..., 38 ans, sujet vigoureux.

25 février 1919. — Chancre de la lèvre supérieure. Grosse adénopathie sous-maxillaire. Eruption très discrète de papulo-squames. Quelques plaques muqueuses sur la verge. Hecht : +++. Tréponèmes à l'ultra.

Traitement par le 606 à doses moyennes du 25 février au 25 avril : 0,15 ,0,25, 0,35, 0,35, 0,40, 0,30, 0,30, 0,45. Total : 2 gr. 55.

Le 19 juin 1919. — Céphalées violentes. Hecht faiblement positif (00 +).

29 juin. — Céphalée bitemporale sans irradiations. Pas de troubles des réflexes, pas d'Argyll, pas de troubles des nerfs crâniens. Pas de signes objectifs, sauf les troubles vaso-moteurs. Raie rouge très nette. Fond d'œil normal. Ponction lombaire : W = ++++; albumine : 0,70; lymphocytes : 950 et nombreux polynucléaires.

24 juin-29 août 1919. — Un nouveau traitement à l'arsénobenzol aux doses de 0,15, 0,15, 0,20, 0,30, 0,35, 0,45, 0,50, 0,45, 0,50. Total : 3 gr. 05.

A fait disparaître les céphalées. Mais à la 5e injection apparaissent des troubles de l'ouïe sous forme de sifflements et de surdité du côté droit. Ces troubles très tenaces ont survécu au traitement.

Une nouvelle série d'injections de 606 pratiquée du 11 novembre au 26 décembre 1919 est très bien supportée par le malade qui est en excellent état général, mais la surdité de l'oreille droite persiste complète.

Dans l'observation suivante, la neuro récidive fut particulièrement rebelle. Devant l'inefficacité d'un nou-

veau traitement arsenical intensif, on put même douter un instant de la nature purement syphilitique de l'accident, lorsque l'intervention heureuse d'un traitement mercuriel intensif vint en apporter la preuve indiscutable.

Obs. XXXIII (personnelle). — *Syphilides papulohypertrophiques vulvaires. Arsénobenzol : 1 gr. 60. Paraplégie flasque, quatre mois et demi après le traitement.*

Vi..., J., 20 ans, couturière.

17 mars 1919. — Entre dans le service pour accidents secondaires datant de 2 mois.

On constate : des plaques muqueuses linguales et labiales nombreuses et des tubercules muqueux hypertrophiques sur les parties génitales. Etat général mauvais, malade amaigrie. Respiration rude et soufflante au sommet droit. Hecht et Wassermann positifs dans le sang. Traitement à l'arsénobenzol. La malade reçoit du 18 mars au 25 avril : 0,15, 0,25, 0,10, 0,30, 0,40, 0,40, puis elle sort et omet de revenir aux dernières injections.

En août et septembre 1919. — Quelques papules au menton et à la nuque, qui ont laissé une pigmentation brune.

6 octobre 1919. — La malade entre de nouveau dans le service pour accidents muqueux et troubles paralytiques dans les membres inférieurs qui vont en s'aggravant depuis 8 jours. Pas de céphalée. Quelques vertiges.

Examen. — Tubercules muqueux hypertrophiques confluents de la région ano-vulvaire. Plaques muqueuses dans la gorge. Syphilides pigmentaires du cou. Hecht +++.

Démarche. — Difficile, incertaine, steppage, titubation à droite et à gauche, moins par vertiges que parce que les jambes n'ont aucune solidité.

Motilité. — Diminution de force des fléchisseurs des jambes. Les extenseurs ont leur force normale.

Sensibilité. — Quelques douleurs dans les mollets et quelques fourmillements dans les bras et dans les jambes. Sensibilité thermo-esthétique normale.

Sphincters, intacts. *Réflexes,* abolition des achilléens et des rotuliens. Pas d'Argyll. Pas de Babinski.

Ponction lombaire. — Albumine : 0,40; lymphocytes : 60; W = 00 ++.

En somme : paraplégie flasque par méningo-myélite intéressant surtout les racines antérieures au niveau des 3 premières paires sacrées et la V^e^ lombaire.

Le traitement par l'arsénobenzol est repris aux doses et dates suivantes : 0,10, 0,20, 0,30, 0,40, 0,50, 0,50, 0,60, 0,60 les 7, 10, 17, 24, 31 octobre, 7, 14, 21 novembre. Total : 3 gr. 20.

Le 10 novembre 1919. — Les tubercules muqueux ont complètement disparu. La paraplégie est stationnaire; la malade a toujours la même difficulté à marcher.

Le 1^er^ décembre. — On peut noter une certaine atrophie des mollets.

Le 22 décembre — Ponction lombaire : W = 00 ++, albumine : 0,15; lymphocytes : 7. Il y a donc une certaine amélioration au point de vue des signes céphalo-rachidiens. Mais cliniquement la paraplégie est stationnaire. La malade est une infirme. La malade est mise au traitement mercuriel, sous la forme de frictions. Elle fait ainsi 3 cures de 10 frictions et absorbe en même temps des doses progressivement croissantes puis décroissantes d'iodure de potassium de 2, 3, 4, 5, 6, 5, 4, 3 et 2 gr. par jour.

8 février 1920. — Grosse amélioration. La malade très assurée, marche parfaitement, sans canne. La pointe des pieds n'est plus tombante. Les réflexes rotuliens existent très nets, des deux côtés. Les achilléens n'ont pas encore réapparu.

Dans l'observation suivante le traitement initial a été intensif et régulier. La séro-réaction sanguine est devenue négative. Il semblerait donc que rien ne laisse à désirer. Et cependant six semaines après apparait une paralysie faciale que rien ne faisait prévoir. C'est la meilleure preuve qu'une seule cure est insuffisante et doit toujours être suivie d'une ou plusieurs autres rapidement répétées.

Obs. XXXIV (personnelle). — *Paralysie faciale.*

M..., P., sujet vigoureux, 76 kilos.

Mai 1919. — Syphilis contractée en Orient. Chancre scrotal en mai 1919.

Juillet 1919. — Roséole. Traitement par l'arsénobenzol : 0,15, 0,25, 0,35, 0,45, 0,45, 0,50, 0,50, 0,50 = 3 gr. 15 du 1 juillet au 22 août 1919. Le malade revient de nouveau le 10 octobre pour une paralysie faciale apparue depuis 3 ou 4 jours.

13 octobre 1919. — Examen. Paralysie faciale gauche périphérique. Surdité du côté gauche. Vertiges. Pas de troubles sensitifs. Pas de céphalée. Pas d'Argyll. Réflexes tendineux normaux. Hecht : 000. Ponction lombaire : W = 0000; albumine : 0,40; lymphocytes : 100.

Du 1er octobre au 1er décembre. — Nouveau traitement à l'arsénobenzol : 0,10, 0,20, 0,30, 0,40, 0,50, 0,50, 0,60, 0,60, 0, 60 = 3 gr. 80. Très bien toléré. Les troubles de l'ouïe disparaissent rapidement. La paralysie faciale s'atténue plus lentement. A la fin du traitement il persiste encore un très léger degré de parésie faciale qui se traduit par une certaine asymétrie dans les traits du visage.

22 décembre 1919. — Hecht : 0 — — (partiellement positif).

Nouveau traitement à l'arsénobenzol le 23 décembre : 0,20, 0,30, 0,40, 0,50, 0,50, 0,60, 0,60 = 3 gr. 10, très bien tolérés. Bon état local et général.

Des troubles encore plus graves que les précédents ont même été observés après le traitement arsenical insuffisant.

Le professeur Gaucher a rapporté un cas de paralysie générale précoce, trois ans après un chancre traité par le 606. Nous ne faisons que signaler cette observation qu'on trouvera exposée tout au long, dans la thèse de Nowicki (Paris, 1912). On devine le parti qu'en pouvait tirer un adversaire déclaré et systématique du 606. Il va sans dire que le malade traité en 1910 ne reçut alors qu'un traitement insuffisant : quatre injections intraveineuses de Salvarsan. Il est clair que si l'on doit incriminer quelque chose dans le cas particulier, c'est avant tout la méthode et non le médicament.

Une autre observation plus curieuse et plus troublante encore, le malade paraissant jeté dans la paralysie générale en 3 mois, a été récemment rapportée par M. le Dr Pinard. On la trouvera détaillée dans le numéro de *Paris-Médical* du 6 mars 1920, et l'on verra la difficulté qu'il y a eu à réduire les signes céphalo-rachidiens. Malgré une série de cures d'arsénobenzol, répétées à hautes doses, la ponction lombaire donne finalement après la 4e série : L., 14; alb. : 0,27; W = ++ et le malade lassé abandonne le traitement.

CHAPITRE IV

Danger des traitements insuffisants et particulièrement des traitements actifs insuffisants.

Les observations qui précèdent, si limité qu'en soit le nombre, montrent assez que tous les traitements actuellement usités, traitements mercuriels, traitements arsenicaux, traitements mixtes, sont fréquemment insuffisants et suivis de récidives.

Mais c'est trop peu de faire cette simple constatation. Il convient de mettre en évidence la corrélation étroite qui existe entre les récidives et les traitements insuffisants, entre certaines formes de récidives notamment et les traitements les plus actifs lorsqu'ils sont insuffisants. Ces derniers sont susceptibles d'exercer une influence particulièrement fâcheuse sur l'évolution de la syphilis ainsi que le démontre l'examen attentif des faits.

I. Différents accidents observés. — 1° *On peut distinguer d'abord certains accidents de réactivation contemporains du traitement.* Ce sont des cas particuliers de la réaction de Herxheimer, - phénomène déjà connu avec l'ancien traitement mercuriel au moins dans ses manifestations certaines les plus habituelles, mais devenu beaucoup plus fréquent et plus accusé depuis l'emploi de la médication mercurielle intensive et surtout de la médication arsenicale. Ce phénomène traduit une exaltation des spirochètes sous l'influence d'un traitement insuffisant comme dose ou comme nombre d'injections, et ce qui le prouve bien c'est que la reprise ou la continuation du traitement amène sa disparition rapide.

Lorsqu'il a pour effet de provoquer une exacerbation de lésions cutanées préexistantes, l'interprétation du phénomène est facile et la conduite à suivre évidente.

Notre *Observation* XI, (syphilides papulohypertrophiques et ulcéreuses consécutives à un traitement interrompu, ayant consisté en 4 injections de 914) — est un bel exemple de réactivation sous l'influence d'un traitement insuffisant. L'observation de Milian (*Obs.* XIII), ainsi que celle de Marcaglou (*Obs.* XIV), pour revêtir un masque un peu différent d'ulcérations tertiaires, rentrent dans le même ordre de faits.

Mais les accidents de réactivation peuvent porter aussi sur des organes profonds et donner lieu à des symptômes fort alarmants. Ils risquent d'avoir des conséquences redoutables si l'on se méprend sur leur signification et sur le traitement qui s'impose.

C'est peut-être à un phénomène de réactivation qu'il faut rapporter notre observation d'iritis (*Obs.* 17) qui suit de si près un traitement arsenical pourtant assez important, mais un peu irrégulier et terminé par une dose tardive beaucoup trop faible de 0,15 centigr. d'arsénobenzol.

C'est certainement de la même manière qu'il faut expliquer un certain nombre d'ictères et d'accidents paralytiques apparus en cours de traitement ou immédiatement après. Milian a beaucoup insisté sur ces faits en ce qui concerne les ictères et montré qu'ils sont la plupart du temps le résultat d'une action incomplète sur le spirochète. *L'Obs.* XVIII en est un exemple typique. *L'Obs.* XIX de Chabrol et Khoury aussi.

Citons également parmi les accidents nerveux contemporains du traitement et ayant même valeur que les ictères précoces, l'*Obs.* XXIV, puis notre *Obs.* XXX (aggravation des phénomènes paralytiques des III^e^, VI^e^, VII^e^, VIII^e^ et IX^e^ paires pendant les 4 premières injections de 606), et notre *Obs.* XXXII (surdité labyrinthique apparue au cours du traitement et persistante).

2° *Dans un autre groupe de faits, il faut classer les simples accidents contagieux récidivants.* — Il était banal d'observer ces accidents contagieux récidivant sans cesse, après l'ancien traitement mercuriel. Mais les médications mercurielles intensives, de même que la médication arsenicale ou mixte, pour cicatriser incomparablement mieux les lésions que l'ancien traitement mercuriel par ingestion, n'en laissent pas moins se repro-

duire aussi les accidents contagieux, — pour peu qu'elles ne soient pas assez persévéramment mises en œuvre. Les observations de ces récidives abondent ; nous nous sommes contentés d'en rapporter quelques-unes. (Obs. II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XVIII, XXIX, XXXIII.)

On peut même dire sans paradoxe que la facilité avec laquelle ces médications blanchissent les malades de leurs accidents est une des raisons qui font si souvent les traitements insuffisants. Non seulement tout accident visible, mais la séro réaction elle-même peut disparaître d'une manière transitoire et donner le change pour une guérison durable. Et cependant l'infection persiste et se révèle de nouveau au bout d'un temps plus ou moins long par des signes cliniques et humoraux (Obs. II, *etc*).

Il y a un double intérêt à bien connaître ces récidives parce qu'elles montrent que les méthodes les plus actives en raison de leur insuffisance trop fréquente, peuvent être un véritable leurre au point de vue prophylactique, si les malades ne sont pas étroitement surveillés, — et que laissant évoluer la syphilis elles obligent à la plus grande réserve sur le pronostic éloigné de la maladie, sans omettre les cas où la répétition et la persistance des lésions témoignent d'une résistance spéciale des accidents à un nouveau traitement, comme par exemple dans l'observation rapportée par Fernet (Obs. XII).

3° *Accidents cutanés témoignant d'une évolution modifiée ou aggravée.* — Tous les accidents du revêtement cutanéomuqueux ne se présentent pas sous le même aspect de syphilides secondaires banales. Depuis le

traitement mercuriel par injections, depuis les traitements arsenicaux surtout, il n'est pas exceptionnel d'observer des évolutions de la syphilis assez modifiées.

Ainsi les faits de chancre redux (Obs. III et IV) — ou de roséole retardée (Obs. V, VI, VIII) après une accalmie de plusieurs mois témoignent à la fois d'une action profonde sur l'infection, mais aussi de la persistance de certains foyers de spirochètes restés inaccessibles à une imprégnation trop passagère de l'organisme par le médicament. Il semble que les médications les plus actives lorsqu'elles sont insuffisantes tendent à isoler les parasites à l'état de vie ralentie en certains points où ils sont susceptibles au bout d'une incubation plus ou moins longue de repulluler dans des conditions nouvelles particulièrement défavorables pour le malade. — On peut remarquer que les roséoles retardées sont en général extrêmement abondantes et nos Observations I et III où les lésions s'aggravent de phagédénisme, montrent bien la propension à la malignité des nouveaux accidents. — Même localisation et même aggravation des accidents syphilitiques sous forme d'accidents tertiaires dans l'observation de Gougerot, (Obs. XV).

On pourrait être tenté de se réjouir de cette localisation plus grande des lésions qui diminue d'autant les risques de contamination pour autrui, si les nouvelles lésions ne nous apparaissaient pas comme plus profondes, à tendance destructive et ne guérissant qu'au prix d'une cicatrice.

4° *Enfin et surtout parmi les récidives observées après les traitements actifs insuffisants, il faut faire une place spéciale aux ictères post-arsénobenzoliques et aux neuro-rechutes à apparition tardive.* C'est que l'infection modifiée par un traitement actif ne se localise pas seulement aux téguments. De même que pour la réaction de Herxheimer, les localisations tardives de la syphilis traitée peuvent porter et portent souvent sur les organes profonds, créant des accidents beaucoup plus graves que les accidents cutanés.

Il est dans la nature de la syphilis, qui est presque d'emblée une septicémie, de frapper tous les organes de l'économie et notamment le foie et le système nerveux. Mais cette atteinte est d'habitude légère et le plus souvent latente au cours de la syphilis secondaire. — Il était donné aux traitements les plus actifs et notamment aux traitements arsenicaux de l'extérioriser fréquemment sous forme d'ictères ou d'accidents paralytiques tardifs apparaissant plusieurs semaines ou plusieurs mois après le traitement (*Obs.* XX, XXI, XXII, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXXII, XXXIII.

Quoi qu'il y ait probablement quelques différences dans les conditions pathogéniques qui président à l'apparition des hépatorechutes et des neuro-rechutes, les unes et les autres entourées d'un cortège plus ou moins bruyant d'accidents spécifiques, nous apparaissent comme une véritable complication des traitements actifs insuffisants.

II. Pathogénie des récidives. — Quelle est la pathogénie des récidives ? Elle est obscure encore par bien des côtés et varie probablement suivant les cas. Nous ne saurions nous y attarder longuement.

1. L'idée la plus simple qui vienne à l'esprit c'est que le traitement institué insuffisant n'a pas empêché le développement de nouveaux accidents syphilitiques. Mais cette interprétation valable pour un grand nombre de récidives cutanéo-muqueuses, n'explique pas les particularités de certains accidents jadis exceptionnels, aujourd'hui très fréquents depuis l'avènement des médications plus actives, les médications arsenicales notamment.

2. Certains accidents cutanés ou viscéraux, apparus au cours du traitement ou précocement, après un traitement interrompu ou insuffisant, ont la valeur d'une réactivation, nous l'avons vu. Mais si l'on peut invoquer la réaction de Herxheimer pour les expliquer, il n'en va plus de même pour les accidents tardifs. D'autres facteurs interviennent sans doute dans la production de ces derniers.

3. Différentes opinions émises au sujet de la pathogénie des neurorécidives, ne cadrent pas toujours très bien avec les faits et n'expliquent pas non plus d'une manière satisfaisante, les cas de tertiarisme précoce où l'on assiste à une sorte de vieillissement rapide de la syphilis, ni les ictères syphilitiques post-arsénobenzoliques.

M. Ravaut pense qu'un traitement trop intensif pro-

voque des réactions congestives brutales au niveau des méninges et isole des foyers de spirochètes sources des accidents ultérieurs.

Mais certains malades, comme ceux de nos Obs. XXIX, XXX, XXXI, XXXIII, n'ont eu que des traitements très faibles. Il est difficile d'admettre dans ces cas que la brutalité du traitement soit la cause des manifestations méningées.

Certains auteurs ont prétendu que les accidents nerveux étaient évités si l'on prenait soin de faire précéder le traitement arsenical d'un traitement mercuriel. Il est possible que l'emploi préalable de la médication mercurielle atténue les phénomènes réactionnels qui peuvent survenir du fait des premières injections arsenicales. Mais cette pratique ne semble influer en rien sur les accidents nerveux postérieurs au traitement (Obs. XXIII et XXX).

Le traitement mercuriel mis en œuvre après une seule cure arsenicale faible ne suffit pas davantage à prévenir les neurorechutes (Obs. XXVII et XXVIII).

4. Pour les ictères post-arsénobenzoliques qui sont si comparables aux neuro-rechutes, — exception faite bien entendu pour ceux dont la nature toxique est indéniable, — la trop grande intensité du traitement ne saurait être incriminée. La malade de l'Obs. XX n'avait reçu que trois injections de 914.

Il se peut que toute injection intraveineuse d'arsénobenzol crée par elle-même une méïopragie hépatique quelle que soit la technique employée. La syphilis insuffisamment maîtrisée ferait le reste. Raison de plus

alors pour ne pas s'en tenir aux demi-mesures avec la médication arsenicale.

Parmi les composés arsenicaux, certains prédisposent peut-être plus que d'autres à cette méïopragie. Il semble en être ainsi pour le novarsénobenzol et le galyl comparativement au 606. Cependant, ainsi que le font remarquer MM. Chevallier et Paillard dans un récent article du *Journal médical français*, si l'on consulte les travaux des syphiligraphes qui défendent le vieil arsénobenzol (Queyrat, Lacapère, Emery), moins ictérigène que ses succédanés, « le point capital qui n'est pas souligné par les auteurs, mais qui découle de leurs travaux, c'est le parallélisme entre la plus grande activité qu'ils attribuent au 606 et la rareté des ictères tardifs ».

L'ictère post-arsénobenzolique tardif serait donc bien avant tout le résultat d'une action insuffisante du médicament arsenical.

5. Mais où trouver les raisons de l'importance de certaines récidives et de leur ténacité ?

L'explication que MM. Bayet, Dujardin et Desneux ont proposé autrefois pour rendre compte des neuro-récidives, contient sans doute une grande part de vérité.

Sous l'action du 606, disent en substance les auteurs, les spirochètes disparaissent, toutes les modifications créées et entretenues dans l'organisme par la présence du parasite disparaissent avec lui. « L'organisme dont l'état de défense a été amoindri par le 606 devenu en d'autres termes plus neuf, permet aux foyers qui ont échappé de se développer avec une violence inaccoutumée,

Rien de plus naturel qu'il se produise dans les méninges, (et nous ajoutons dans le foie et dans plusieurs autres organes), habitats fréquents et difficilement accessibles du spirochète, dès le début de la période secondaire, une récidive plus violente que les manifestations habituelles de la syphilis méningée (hépatique, viscérale), par suite de l'affaiblissement de la défense organique. »

6. Enfin, dans certains cas, il ne semble pas douteux qu'après un traitement arsenical insuffisant un certain degré d'arsénorésistance existe.

L'*Observation* XII de Fernet paraît assez typique à cet égard. Notre *Observation* XXIII est moins démonstrative, car les accidents contagieux ont rétrocédé normalement à la reprise du traitement arsenical et si l'amélioration de la paraplégie concomitante ne s'est pas produite parallèlement, les signes céphalo-rachidiens étaient cependant en diminution sensible. Cependant la malade restait une infirme incapable de se mouvoir. L'intervention du mercure lui a rendu assez rapidement l'usage de ses jambes.

Par contre, notre malade de l'observation XXXII est resté complètement sourd de l'oreille droite et cet accident après plusieurs séries arsenicales paraît malheureusement définitif.

III. Pronostic des récidives observées. — Peut-on formuler un pronostic motivé sur ces différentes récidives syphilitiques ?

Le Pr Fournier avait déjà noté naguère que le trai-

tement dit opportuniste, c'est-à dire, le type même du traitement insuffisant, était celui qui de beaucoup donnait le plus de cas de tertiarisme et conduisait le plus souvent aux accidents ultimes de la parasyphilis.

En soi, les rechutes si variées qu'on observe après les traitements actuels beaucoup plus actifs qu'autrefois, sont de gravité bien inégale. Celle-ci dépend surtout du siège et de l'irréductibilité des lésions.

Les accidents cutanéo-muqueux présentent surtout un danger social; il est rare qu'un nouveau traitement intensif n'en ait pas raison. Mais s'ils se reproduisent, les chances de stériliser la syphilis deviennent bien moindres pour ne pas dire problématiques et le malade reste exposé à tous les risques ultérieurs des dangers actifs insuffisants : localisations viscérales, nerveuses, etc...

Les récidives localisées à un organe important tel que l'œil ou le foie sont beaucoup plus sérieuses, on le conçoit aisément. Nous avons observé un iritis particulièrement tenace après un traitement arsenical au 606 peu intensif.

L'ictère post-arsénobenzolique qui a la valeur d'une hépato-rechute est généralement bénin. Il s'agit là cependant d'un accident qu'il faut bien considérer comme une véritable complication nouvelle de la syphilis.

Enfin il n'est pas besoin d'insister sur la gravité immédiate d'accidents tels que paralysies des nerfs craniens, paraplégies, hémiplégies, etc. Ces neurorechutes s'observent surtout après le traitement arsenical. « Si le traitement, écrivent MM. Jeanselme et Bloch, est institué alors avec promptitude, énergie et continuité, il est

encore possible de tirer le patient de ce mauvais pas ! Mais si le traitement est timide, hésitant, les accidents peuvent s'aggraver, et l'on conçoit que la vie même du malade soit sérieusement compromise ».

Il importe d'ailleurs de savoir que certains accidents nerveux opposent à un nouveau traitement arsenical une résistance extrême (Obs. XXII, XXXIII).

Il est difficile de se faire une opinion sur le pronostic éloigné de ces différentes récidives. Nous n'avons pas encore le recul de temps nécessaire pour porter des jugements définitifs sur les conséquences lointaines des traitements actifs insuffisants.

Sans faire état des rares observations où l'on aurait assisté à l'apparition très rapide d'une paralysie générale dès la première ou la deuxième année d'une syphilis insuffisamment traitée, il n'en reste pas moins que des lésions syphilitiques donnant lieu à des manifestations cliniques du côté du foie et du système nerveux, pour ne parler que des organes dont la souffrance s'exprime le plus bruyamment après un traitement actif insuffisant, constituent une vraie menace pour l'avenir.

S'il est vrai qu'en règle générale, la syphilis se manifeste tardivement par des accidents souvent désorganisants là où dans sa jeunesse elle s'est manifestée par des accidents d'apparence bénigne, il faut craindre que l'ictère ne présage une hépatite tertiaire et que les neurorechutes ne soient le signal avant-coureur de la neuroméningite chronique et de ses terribles corollaires.

CONCLUSIONS

I. — Tous les traitements qui se proposent actuellement de lutter contre la syphilis jeune, et si possible, de la guérir peuvent être insuffisants, c'est-à-dire laisser se reproduire des accidents syphilitiques.

a) Le traitement mercuriel est habituellement insuffisant pour ne pas dire toujours. La toxicité des composés mercuriels est en effet très élevée par rapport à leur activité thérapeutique, ce qui empêche de les employer aux fortes doses qui permettraient de stériliser l'infection.

b) Toute contre-indication mise à part, les traitements arsenicaux sont beaucoup plus actifs. Ils demandent néanmoins à être maniés à bonnes doses. Pratiquement il faut atteindre 0,01 centigrammes d'arsénobenzol et au moins 0,015 de novarsénobenzol par kilogr.

Une seule dose forte, des doses faibles même répétées, des doses fortes trop espacées, une seule cure même bien conduite, plusieurs cures séparées par des intervalles trop longs, peuvent constituer des traitements insuffisants.

c) Les traitements mixtes ne peuvent donner de bons résultats que si le traitement mercuriel est ajouté à des doses arsenicales suffisantes. Mais en pratique on observe alors de l'intolérance et on est conduit à faire des doses faibles, incapables de stériliser.

II. — Tous les traitements insuffisants exposent à des récidives cutanéo-muqueuses, viscérales, nerveuses. Mais les traitements les plus actifs, en particulier les traitements arsenicaux, lorsqu'ils ne sont pas poursuivis dans des conditions de régularité, d'intensité et de répétition nécessaires, peuvent :

a) Ou bien provoquer des accidents de réactivation contemporains du traitement et graves parce qu'on peut se méprendre sur leur signification lorsqu'ils siègent sur un organe profond;

b) Ou bien modifier l'infection de telle sorte que les récidives qui se produisent ultérieurement présentent une tendance très nette à se localiser. Cette localisation qui peut se faire au niveau des téguments, affecte malheureusement aussi très souvent des organes importants tels que l'œil, le foie et le système nerveux.

III. — Les ictères et les accidents nerveux, hépato et neuro-rechutes, sont devenus très fréquents depuis l'avènement de la médication arsenicale. Indépendamment de la menace que tous ces accidents constituent pour l'avenir, certains, comme les neurorechutes, peuvent avoir une gravité immédiate considérable : névrite

optique, paralysies des différents nerfs crâniens, paraplégies, etc.

IV. — La pathogénie de la plupart de ces accidents est encore mal élucidée. Tout se passe comme si les spirochètes réfugiés dans des endroits peu accessibles au médicament : méninges, foie, œil, etc., y persistent à l'état de vie ralentie, ou y acquièrent dans certains cas une résistance spéciale au médicament employé, jusqu'au jour où ils pullulent tout à coup de nouveau « *in situ* », comme sur un organisme neuf.

V. — Quoi qu'il en soit, la connaissance de ces faits, doit engager le médecin à ne jamais se contenter d'un traitement de « blanchiment », et à poursuivre plus complètement la stérilisation de la syphilis dès son début. Plus le traitement sera actif, mais en même temps. précoce, intensif, régulier, persévérant, plus il aura de chance de ne pas être insuffisant.

Contre une syphilis jeune, employer la médication arsenicale, d'une manière hésitante et timorée, c'est condamner le malade, à la plus décevante et souvent à la plus dangereuse des thérapeutiques.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPEL.

Vu par le Président de la thèse,

CHAUFFARD.

Vu.

Le Doyen,

H. ROGER.

BIBLIOGRAPHIE

AUDRY. — Sur les neurorécidives syphilitiques postérieures aux cures d'arsénobenzol. Sur leurs causes et le moyen de les prévenir (*Province médicale*, 4 novembre 1911).

BAYET (A.). — Le traitement de la syphilis par l'arsénobenzol (*Bulletin académie royale de méd. de Belgique*, 28 octobre 1911).

— Communications sur le néo-Salvarsan (*loc. cit.*, 1912).

BAYET (A.), DUJARDIN ET DESNEUX. — Les neurorécidives après les injections de Salvarsan et leur signification (*Soc. de dermat.*, 6 juillet 1911).

BLOCH (M.). — Les méningites syphilitiques. Leur importance dans la conception actuelle de l'infection syphilitique et leur traitement (*L'Hôpital*, juin 1914).

BORY (L.). — Quelques précisions sur la méthode des doses croissantes de mercure dans le traitement d'assaut et les traitements d'habitude de la syphilis (*Presse médicale*, 17 juillet 1919).

BROCQ ET FERNET. — Accidents simulant des réinfections après traitement mixte par le Salvarsan et l'hydrargyre (*Soc. dermat.*, 9 novembre 1911).

BOURDIER. — Méningites optiques (*Thèse Paris*, 1911).

Bourgeois. — La question des troubles auriculaires produits par les injections d'arsénobenzol (*Progrès médical*, 19 août 1911).

Brulé. — Recherches récentes sur les ictères (Paris, Masson 1919).

Chabrol (E.) et Khoury (A.). — L'ictère des arsénobenzols (*Paris-Médical*, 13 décembre 1919).

Chevallier et Paillard. — L'ictère post-arsénobenzolique (*Journal médical français*, février 1920).

De Coux. — Méningites syphilitiques aigues. Essai de classification (*Thèse Paris*, 1907-1908).

Dind. — La séreuse sous-arachnoïdienne en regard de la syphilis (*Revue médicale de la Suisse romande*, mai 1914).

Dujardin. — Le traitement actuel de la syphilis (*Archives médicales belges*, décembre 1917).

Ehrlich-Hata. — La chimiothérapie expérimentale des spirilloses (Trad. française, Paris, 1911).

Emery. — Traitement abortif de la syphilis (Vigot, 1914).

Emery et Bourdier. — Les neurorécidives (*La Clinique*, 1913).

Ettinger (S.). — De l'association du Salvarsan et du mercure dans le traitement de la syphilis au début (*Thèse Paris*, 1911-1912).

Fage (A.) et Gendron (A.). — Cas de méningites survenues chez des syphilitiques traités par le Salvarsan et le mercure (*Bulletin Soc. méd. hôp. de Paris*, 17 novembre 1911).

Favre et Longin. — De la méthode conjuguée arséno-mercurielle dans le traitement de la syphilis (*Presse médicale*, 8 mai 1916).

Fleig (Ch.). — La toxicité du Salvarsan (*Maloine*, 1914).

Fournier (A.). — Traitement de la syphilis (Paris, 1909).

Gaucher. — Action retardante du 606 (*Clinique* du 6 novembre 1912).

— De la précocité des accidents nerveux syphilitiques graves après le traitement par le 606 (*Annales mal. vénér.*, février 1916).

Géronne (A.) et Gutmann. — Sur la question de la neurotropie du Salvarsan (*Analyses et commentaires par* Ch. Audry, in *Annales de dermatologie*, juillet 1911, p. 437).

Gougerot. — Syphilis d'évolution atypique (*Paris-Médical*, 1913, n° 29).

Guéniot. — Contribution à l'étude de l'arsénobenzol (*Thèse Paris*, 1911-1912).

Hudelo. — La diversité actuelle des traitements de la syphilis (*Paris-Médical*, mai 1917).

Hudelo et Jolivet. — Syphilis acquise récidivante malgré les cures répétées de 606 chez une malade présentant des stigmates de syphilis héréditaire (*Soc. dermat.*, 7 décembre 1911).

Jambon et Tzanck. — Les indications et les accidents de l'arsénobenzol (*Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, 25 juillet 1919).

Jeanselme (E.). — Du traitement rationnel de la syphilis (*Bulletin Acad. médec. Paris*, 1916, 447-451).

— Les grandes étapes de la syphiligraphie française (*Presse médicale*, 4 septembre 1919).

Jeanselme (E.) et Chevallier (P.). — Recherches sur les méningopathies syphilitiques secondaires (*Revue de médecine*, XXXII, nos 5, 6, 7, 8).

Jeanselme (E.), Vernes, Bloch (M.). — Importance de la notion de méningite dans la conduite du traitement de la syphilis (*Soc. méd. des hôpitaux*, 26 décembre 1913).

— Du traitement insuffisamment prolongé de la syphilis, par les préparations arsenicales et de leurs fâcheuses conséquences pour certains nerfs crâniens (neurorécidives, neurosignal) (*Soc méd. hôpitaux*, 16 avril 1915).

Jolivet. — Des réactions méningées observées au cours de la syphilis. Leur enchaînement et leur pronostic (*Thèse Paris*, 1912).

Labbé (M.) et Gendron (A.). — Traitement de la syphilis par les injections quotidiennes d'une faible dose de

néo-Salvarsan ou de galyl. (*Bulletin Soc. méd. hôp. Paris*, 24 novembre 1916).

Lacapère. — Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux (Paris, Masson, 1919).

Leredde. — Domaine, traitement et prophylaxie de la syphilis (*Maloine*, 1917).

— Nécessité des recherches de contrôle dans le traitement de la syphilis, démontrée par les faits (*J. des praticiens*, 8 novembre 1919).

Levaditi et Twort (C. C.). — Mode d'action de l'arséno-benzol sur les tréponèmes et les lésions syphilitiques (*Soc. biologie*, 24 décembre 1910).

Launoy (L.) et Levaditi. — Création d'une race de trépo-nema pallidum résistante au mercure (*Soc. biol.* 27 avril 1912).

Levaditi, Ravaut et Yamanouchi. — Localisat. nerveuse de la syphilis et propriétés du liquide céphalo-rachidien (*Soc. biologie*, 9 mai 1908).

Levaditi et Marie (A.). — Etude sur le tréponème de la P. G. (*Annales Institut Pasteur*, novembre 1919).

Levy-Valensi (J.). — Quelques considérations sur la ponction lombaire (*L'Hôpital*, mai 1914).

Mallein, Tzanck et Kermorgant. — Sur les neuro fixations (*Annales de dermatologie et syphiligraphie*, septembre 1917).

Milian. — La réactivation biologique de la réaction de Wassermann (*Bull. Soc. dermat.*, 6 juillet 1911).

— Les intolérants du 606 (*Soc. dermat.*, décembre 1912).

— Réact. de Herxheimer. Vertige de Ménière, sa nature fréquemment syphilitique; guérison par le 606 (*Soc. méd. hôp.*, 25 juillet 1913).

— L'adrénaline antagoniste de Salvarsan (*Soc. méd.*, nov. 1913).

— La réaction de Herxheimer (*Paris-Médical*, 15 novembre 1913).

— L'ictère dit du Salvarsan (*Bullet. Soc. dermat.*, 2 juillet 1914).

— Arsénobenzols, érythèmes et rubéole (*Paris Médical*, 11 août 1917).

— Etat actuel de la question des arsénobenzols (*Paris-Médical*, 5 avril 1919).

— La dermatologie et la syphiligraphie en 1920 (*Paris Médical*, 6 mars 1920).

Nicolas (J.) et Moutot (H.). — Quinze mois de pratique du 606, à la clinique vénéréologique de l'Antiquaille à Lyon (*Bull. Soc. dermat.*, 7 mars 1912).

Petges, Gratiot et Cottu. — Accidents dus au néo-arsénobenzol (*Groupement chirurgico-médical* de la XI[e] *région*, séance du 24 mai 1918).

Mouneyrat. — De la toxicité du dioxydiamido arsénobenzol (*Journal méd. int.*, 10 février 1912).

Pinard (M.). — De la valeur des traitements initiaux de la syphilis (*Presse médicale*, 8 mai 1919).

— De l'influence des traitements insuffisamment actifs sur l'apparition des syphilis méningées (*Paris-Médical*, 6 mars 1920).

Queyrat (L.). — Un an de pratique de l'arsénobenzol (*Bull. Soc. dermat.*, 4 janvier 1912).

— Article « Syphilis » in *Traité de thérapeutique pratique*, publié sous la direction du P[r] Albert Robin (Paris, 1912).

— Salvarsan et néosalvarsan. De quelques réactions du foie consécutives à leur injection. Meïopragie hépatique à type urobilinurique (*Soc. méd. hôp.*, 31 juillet 1914).

— La meilleure préparation du 606 à injecter (*Bull. Soc. dermat.*, 8 mai 1919).

Ravaud et Roubinovitch. — Localisations nerveuses de la syphilis et propriétés du liquide céphalo-rachidien (*Soc. biologie*, mai 1908).

RAVAUT (P.). — Le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques en période secondaire (*Soc. méd. hôp.*, 9 octobre 1903).

— Les réactions nerveuses tardives observées chez certains syphilitiques traités par le Salvarsan et la méningo-vascularite syphilitique (*Presse médicale*, 2 mars 1912).

— Récidives et réinfections après traitement de la syphilis récente par le Salvarsan (*Presse médicale*, 13 septembre 1913).

— Comment dépister la syphilis nerveuse? (*Annales de médec.*, janvier 1914).

— Quand doit-on analyser le liquide céphalo-rachidien d'un syphilitique (*Presse médicale*, 8 octobre 1919).

RENAULT (A.). — Le neurotropisme ou le méningotropisme à la période secondaire; est-il dû au Salvarsan ou à la syphilis ? (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 18 janvier 1912).

ROGER (H.). — Les méningites syphilitiques (*Paris-Médical*, 1913, n° 20).

SICARD. — Neurotropisme du Salvarsan. Neurotropisme d'alarme (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 13 juillet 1911).

SICARD ET BIZARD. — 606 et neurotropisme d'alarme (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 2 novembre 1911).

SICARD, BIZARD ET GUTMANN. — (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 7 juillet 1911).

SICARD ET BLOCH (M.). — Pénétration du 606 intraveineux dans le liquide céphalo-rachidien (*Soc. biol.*, novembre 1910).

SICARD, HAGENAU ET KUDELSKI. — Traitement de la syphilis nerveuse chronique (*Soc. méd, hôp.*, 17 octobre 1919).

THIBIERGE. — Les méfaits de la réaction de Wassermann (*Presse médicale*, 25 novembre 1918).

VERNES (A.). — Les signes humoraux de la syphilis (Paris, Baillière, 1913).

VINCENT (Cl.). — Lésions nerveuses de la syphilis tertiaire (*Thèse, Paris*, 1910).